

Translation of the abstract of DE 100 27 695 A1

Vaccine against conformation-dependent antigens as well as against antigens not or not exclusively being proteins or peptides

The invention relates to a method which makes it possible that the highly-effective technology of vaccination by means of deoxyribonucleic acid (DNA) can be used not only on sequence epitopes of proteins or peptides but also on conformation epitopes. Furthermore, this method allows the use of the DNA vaccination also with antigens which are not or only partly proteins or peptides.

As essential component, the preferred vaccine according to the invention contains a deoxyribonucleic acid (DNA) encoding a peptide sequence which, as such, represents the immunological imitation (mimicry) of a conformation-dependent antigen including protein conformation epitopes or an antigen which is not or only partly a protein or peptide. The mimicry peptide, which also is or can be part of the vaccine according to the invention, either is an anti-idiotypic antibody, an antibody fragment or a peptide derived therefrom or a specifically binding peptide obtained from a peptide gene bank by means of selection.

Areas of application of the invention are the medicinal and veterinary medicinal immunology, including the adjuvant therapy of tumour diseases.

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

⑬ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 27 695 A 1**

① Aktenzeichen: 100 27 695.4
② Anmeldetag: 29. 5. 2000
③ Offenlegungstag: 19. 4. 2001

⑤ Int. Cl.⁷:
C 07 K 16/00
C 07 K 14/435
A 61 K 39/39
A 61 K 39/395
C 12 N 15/13
C 12 Q 1/68

DE 100 27 695 A 1

⑥ Innere Priorität:

199 24 405. 7 27. 05. 1999
199 43 016. 0 09. 09. 1999

⑦ Anmelder:

Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin,
13125 Berlin, DE

⑧ Vertreter:

Baumbach, F., Dr.rer.nat. Pat.-Ing., Pat.-Ass., 13125
Berlin

⑦ Erfinder:

Goletz, Steffen, Dr., 13129 Berlin, DE; Karsten, Uwe,
Dr., 10407 Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

④ Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene sowie gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind

⑤ Die Erfindung betrifft ein Verfahren, das es erlaubt, die hocheffektive Technologie der Vakzinierung mittels Desoxyribonukleinsäure (DNA) nicht nur auf Sequenzepitope von Proteinen oder Peptiden, sondern auch auf Konformationsepitope anzuwenden. Dieses Verfahren ermöglicht darüber hinaus die Nutzung der DNA-Vakzinierung auch bei solchen Antigenen, die keine oder nur teilweise Proteine oder Peptide sind.

Die bevorzugte erfindungsgemäße Vakzine enthält als wesentlichen Bestandteil eine Desoxyribonukleinsäure (DNA), die eine Peptidsequenz kodiert, welche ihrerseits die immunologische Imitation (Mimikry) eines konformationsabhängigen Antigens einschließlich Protein-Konformationsepitope oder eines Antigens, das kein oder nur teilweise Protein oder Peptid ist, darstellt. Das Mimikry-Peptid, das ebenfalls Teil der erfindungsgemäßen Vakzine ist oder sein kann, ist entweder ein antiidiotypischer Antikörper, ein Antikörperfragment, ein daraus abgeleitetes Peptid oder ein durch Selektion aus einer Peptid-Genbank erhaltenes spezifisch bindendes Peptid.

Anwendungsgebiete der Erfindung sind die medizinische und die veterinärmedizinische Immunologie, darunter die adjuvante Therapie von Tumorerkrankungen.

DE 100 27 695 A 1

Die Erfindung betrifft Vakzinen gegen konformationsabhängige Antigene sowie gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind. Desweiteren betrifft die Erfindung Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung sowie humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop und Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das MUC1-Konformationsepitop sowie antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das TF-Antigen und Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop.

Zielstrukturen von Vakzinen gegen Erreger infektiöser Erkrankungen und nicht infektiöser Erkrankungen, einschließlich Tumoren, können Proteine bzw. Peptide, Kohlenhydrate oder Lipide, sowie Kombinationen aus diesen sein. Bei Proteinen bzw. Peptiden kann die immunogene Determinante (Epitop) entweder durch die Sequenz der Aminosäuren eines Abschnitts des Moleküls (Sequenzepitop) oder durch eine bestimmte räumliche Anordnung von Bindungskraften, die nicht der linearen Anordnung der Aminosäuren entspricht, bestimmt sein (Konformationsepitop). Konformationsepitope sind häufiger als Sequenzepitope; Mischformen kommen ebenfalls vor.

Konformationsepitope und Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, sind nur schwer in eine wirksame und praktikable Vakzine umzusetzen. Konformationsepitope bilden sich in der Regel nur im nativen Protein und nicht in kürzeren Peptiden aus. Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, wie beispielsweise Glykostrukturen oder Lipide, sind wenig immunogen. Ihre Synthese ist oft aufwendig. Ein besonders schwerwiegender Umstand ist, daß diese Antigene dem Immunsystem in vielen Fällen nicht richtig präsentiert werden. Eine effektive Antigenpräsentation ist aber unter anderem eine Voraussetzung für die Entstehung zytotoxischer T-Lymphozyten, d. h. für eine wirksame zelluläre Abwehr. Schließlich ist die sehr wirksame Form der DNA-Vakzinierung auf diese Antigene nicht anwendbar.

Bei der DNA-Vakzinierung (genomischen Vakzinierung) wird anstelle eines Protein- oder Peptidantigens die kodierende DNA-Sequenz als solche oder in einen Vektor verpackt intramuskulär oder intradermal als Vakzine injiziert. Auf diese Weise kann eine effektive humorale Antwort und zelluläre Antwort erreicht werden (Wolff, J. A. et al., Science 247: 1465, 1990; Ulmer, J. B. et al., Vaccine 12: 1541, 1994; Raz, E. et al., Cancer Res. 52: 1954, 1992). Ein besonders erfolgreiches Verfahren ist das sog. "Prime-Boost-Protocol" (Keystone Symposia: DNA-Vaccines, 12.-17.4.99, Snowbird, Utah, USA, Konferenzband), bei dem die intradermale, intramuskuläre oder intrarektale Injektion einer DNA (Priming), von einer Boosterung mit dem korrespondierenden Antigen gefolgt wird. Für die Boosterung kann auch ein entsprechendes rekombinantes Virus-Vektorpartikel (z. B. Fowlpox-, Adeno- oder Alphavirus-abgeleitete Konstrukte) erfolgreich eingesetzt werden. Das "Prime-Boost"-Verfahren führt bekannterweise zu einer starken zellulären Immunantwort mit der Aktivierung spezifischer zytotoxischer T Zellen, die im Falle von Tumorkvakzinen besonders erwünscht ist. Deutlich verstärkt werden kann die Immunantwort durch zusätzliche Gabe von geeigneten Cytokinen, ebenfalls in Form einer DNA, von immunstimulatorischen CpG-DNA-Motiven (nichtmethylierte Cytosin-Guanin-Dinukleotide) oder von geeigneten Adjuvantien (z. B. Aluminiumphosphaten).

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, die oben genannten Nachteile zu umgehen und eine Vakzine, insbesondere eine DNA-Vakzine, auch für die Fälle zu entwickeln, die einer entsprechenden Vakzinierung bisher nicht zugänglich sind.

Die Erfindung wird gemäß den Ansprüchen realisiert. Sie betrifft zum einen ein Verfahren, mit dem der Anwendungsbereich der Vakzinierung, insbesondere der DNA-Vakzinierung auf konformationsabhängige Antigene und Mischformen, diese fallen im Sinne der Erfindung ebenfalls unter den Begriff der Konformationsepitope, sowie Antigene, deren relevante Epitope keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, z. B. Kohlenhydrate, kombinierte Kohlenhydrat-Peptid-epitope, Lipide, Glykolipide, erweitert wird und somit die oben aufgeführten Nachteile umgangen werden können. Dies geschieht erfindungsgemäß auf dem Umweg über ein das ursprüngliche Epitop (die Antigen-Determinante) immunologisch abbildendes, aber in seiner Aminosäuresequenz verschiedenes Peptid (Mimikry-Peptid). Dabei wird das Mimikry-Peptid vorzugsweise mit Hilfe der an sich bekannten Methoden des Phagen-Displays oder Ribosomen-Displays (Scott, J. K. und Smith, G. P. Science, 249: 386, 1990; Winter, G. et al. Annu Rev Immunol, 12: 433, 1994; Hanes, J. et al. Proc Natl Acad Sci USA, 95: 14130, 1998) gewonnen, und zwar entweder als kürzeres Peptid aus Peptid-Genbanken oder in Form eines antiidiotypischen Antikörperfragments aus entsprechenden Genbanken. Als dritte, allerdings aufwendigere Methode kommt die Gewinnung antiidiotypischer Antikörper mittels der Hybridomentechnik in Frage. Das gemeinsame Ziel der drei genannten methodischen Varianten ist, das ursprüngliche Konformationsepitop oder das Epitop, das kein oder nicht ausschließlich ein Protein oder Peptid ist, in ein immunologisch entsprechendes Sequenzepitop "umzuschreiben", das eine bessere immunologische Präsentation ermöglicht und für eine DNA-Vakzinierung geeignet ist. Erfindungsgemäß können die Vakzinen, insbesondere die DNA-Vakzinen nicht nur in Form des beschriebenen Beispiels (Prime-Boost-Protokoll), sondern, auch in vergleichbaren Varianten und in Form der DNA-Vakzine allein oder der Mimikry-Strukturen allein in entsprechend geeigneten Formulierungen eingesetzt werden.

Außerdem betrifft die Erfindung Vakzinen gegen konformationsabhängige Antigene gemäß Anspruch 1. In dem erfindungsgemäßen Verfahren werden dabei die relevanten Konformationsepitope mit Hilfe der Phagen-Display- oder Ribosomen-Display-Methode in ein immunologisch entsprechendes und das Konformationsepitop imitierendes Sequenzepitop "umgeschrieben". Als primäre Reagenzien dienen dabei Moleküle, die das Zielantigen in seiner gewünschten Konformation spezifisch binden, z. B. Antikörper, Antikörperfragmente oder Rezeptoren. Aus den verschiedenen Genbibliotheken werden so Antikörperfragmente (antiidiotypische Antikörperfragmente, Ab2) oder lineare oder zirkuläre Peptide gewonnen, die die primären Reagenzien spezifisch binden und das Antigen immunologisch imitieren. Alternativ werden antiidiotypische Antikörper mit Hilfe der Hybridomentechnik gewonnen und gegebenenfalls Fragmente daraus isoliert. Diese Mimikry-Peptide werden in eine DNA umgeschrieben und als DNA-Vakzine eingesetzt. Ein Verfahren ist dabei das sog. "Prime-Boost-Protocol", bei dem die intradermale, intramuskuläre oder intrarektale Injektion einer DNA (Priming), in Form einer Plasmid-DNA, linearen DNA oder eines Plasmid-Replikon-Vektors, von einer Boosterung mit dem korrespondierenden Antigen, alleine, in Form einer chemischen Kopplung an Proteine, in Form von Bakteriophagen als Fusionsproteine mit Phagenhüllproteinen auf deren Oberfläche, in Form eines Fusionsproteins auf der Oberfläche anderer

Viren oder attenuierter biologischer Träger oder in Form mit dem Peptid beladener dendritischer Zellen, gefolgt wird. In diesem Fall werden sowohl die DNA als auch das exprimierte Mimikry-Peptid benötigt, was bei Anwendung der Phagen-Display- bzw. Ribosomen-Display-Technik problemlos möglich ist. Alternativ kann für die Boosterung ein entsprechendes rekombinantes Virus-Vektorpartikel (z. B. Fowlpox-, Adeno- oder Alphavirus-abgeleitete Konstrukte) erfolgreich eingesetzt werden. Die Immunantwort kann deutlich durch die zusätzliche Gabe von geeigneten Cytokinen, ebenfalls in Form einer DNA, von immunstimulatorischen CpG-DNA-Motiven (nichtmethylierte Cytosin-Guanin-Dinukleotide) oder von geeigneten Adjuvantien (z. B. Aluminiumphosphaten) verstärkt werden.

Die Erfindung betrifft neben Vakzinen gegen konformationsabhängige Antigene auch Vakzinen gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, gemäß Anspruch 3. Ein Zielantigentyp der Gruppe Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, sind Glykostrukturen, weitere, immunogene Strukturen sind kombinierte Kohlenhydrat-Proteinpeptide, Lipide, Glykolipide oder synthetische Strukturen.

Aus DE 196 27 352 A1 ist ein Verfahren bekannt, mit dem ein monoklonaler antiidiotypischer Antikörper mit Hilfe der Hybridomtechnik gewonnen wird, der reine Kohlenhydratstrukturen immunologisch imitiert. Erfindungsgemäß wird ausgehend von diesem antiidiotypischen Antikörper eine Vakzine, bevorzugt eine DNA-Vakzine dieses Antikörpers oder eines geeigneten Fragmentes davon für die Vakzinierung verwendet. So erweitern die vorliegende Erfindung dieses Verfahrens aus DE 196 27 352 A1 in mehreren Punkten. Es können antiidiotypische Antikörperfragmente direkt aus Antikörper-Genbibliotheken mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik gewonnen werden. Mit Hilfe dieses Verfahrens können direkt auch humane Antikörperfragmente gewonnen werden. Darüber hinaus können auch kombinierte Kohlenhydrat-Peptidpeptide angewendet werden. Hinzu kommt weiter ein Verfahren, mit dem kurze lineare oder zirkuläre Peptide, die das Antigen immunologisch imitieren (sogenannte Mimikry-Peptide), aus Peptid-Genbibliotheken, ebenfalls mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik, gewonnen werden können. Dabei dienen nicht nur spezifische idiotypische Antikörper (Ab1), sondern auch andere Substanzen, die die Glykostruktur spezifisch erkennen, wie z. B. Lektine oder Rezeptoren, als primäre Reagenzien zur Selektion dieser imitierenden Strukturen. Das Verfahren schließt weiterhin die Verwendung dieser gewonnenen Strukturen bevorzugt als DNA-Vakzine ein, allein oder in Kombination mit den das Antigen immunologisch imitierenden Antikörpern, Antikörperfragmenten oder Peptiden in einer geeigneten Formulierung (siehe oben und Ansprüche), beispielsweise in der Formulierung des Prime-Boost-Protokolls. Außerdem können gemäß der Erfindung die imitierenden Proteinstrukturen auch alleine zur Vakzinierung verwendet werden.

Die Erfindung betrifft auch Vakzine, im vollen Umfang wie für konformationsabhängige Antigene beschrieben, gegen die Antigene Glykopeptide, Glykolipide, Lipide, synthetische Strukturen oder weitere Antigene, die keine oder lediglich teilweise Proteine oder Peptide sind, wobei die relevanten Epitope verbesserte immunogene Strukturen aufweisen, Verfahren ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

Der Ansatz einer Immuntherapie bei Tumorerkrankungen geht davon aus, daß es möglich ist, die natürliche Immunantwort zu verstärken oder zu aktivieren. Die Rationale einer Vakzinierung besteht in der Bekämpfung der Residualerkrankung (Metastasenprophylaxe) nach einer konventionellen Therapie (z. B. chirurgischer Entfernung der Hauptmenge der Tumorzellen). Mimikry-Peptide imitieren definitionsgemäß immunologisch das ursprüngliche Antigen bzw. Epitop. Sie tun dies weitestgehend, aber nicht hundertprozentig.

Dies ist für den Anwendungsfall im Rahmen einer Vakzine (im besonderen bei einer Tumorzine) eher positiv in dem Sinne zu sehen, daß spezifisch inhibierende Prozesse, z. B. Toleranzphänomene, umgangen werden.

Voraussetzung für die Entwicklung definierter Tumorzine ist nicht nur das Vorhandensein tumorspezifischer Antigene, sondern auch ihre Kenntnis. Auf diesem Gebiet sind in den letzten drei Jahrzehnten große Fortschritte erzielt worden, nicht zuletzt durch die Entwicklung monoklonaler Antikörper.

Ein weitverbreitetes Karzinomantigen ist das epitheliale Mucin, MUC1, dessen immundominantes Epitop in vielfacher Wiederholung auf dem extrazellulären Teil des Moleküls vorkommt. Dieses Epitop bildet im nativen Zustand einen Typ-1- β -Turn aus, an synthetischen Peptiden allerdings nur unter bestimmten Bedingungen, z. B., wenn das Threonin der immundominanten Region mit GalNAc α 1-0-Thr oder Gal β 1-3GalNAc α 1-0-Thr glykosyliert ist (Karsten, U., et al., Cancer Res. 58: 2541-2549, 1998). Dieses Epitop wird vom Immunsystem in der Regel als typisches Konformationsepitop wahrgenommen, vgl. Beispiel 1. Erfindungsgemäß wird dieses Konformationsepitop mittels der Phagen-Display-Technik durch immunologisch identische (oder nahezu identische) Sequenzepitope imitiert, die in Form einer DNA in einem DNA-Vakzinierungsvektor Bestandteil einer Tumorzine sind (Beispiel 1).

Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop sowie alle DNA Sequenzen, die diese Fragmente kodieren, und Proteinsequenzen oder DNA- o. Proteinsequenzen, die von diesen abgeleitet werden können und die die entsprechenden Eigenschaften aufweisen.

Bevorzugt handelt es sich um die folgenden humanen antiidiotypischen Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop mit den folgenden Sequenzen Nr. 1 bis 31.

Fragmente, die die gewünschte DNA der scFv und der Peptide enthalten, wurden mit Hilfe der PCR vermehrt und anschließend sequenziert.

(Die Bezifferung, z. B. Q33, entspricht einem bestimmten isolierten Klon; die Sequenzen der verschiedenen scFv sind gegeneinander ausgerichtet (Alignement); die komplette Sequenz eines Klones ist für jeden Klon durchgehend über die verschiedenen Blöcke zu lesen)

Nr. 1: Q33 EVQLLESQEGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIQRHGTWTGY

Nr. 2: Q1.3 EVQLLESQEGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSINYNQDATSY

Nr. 3: Q12 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTINAAGAQTGY
 Nr. 4: Q4 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSRIGQKGNKTTY
 5 Nr. 5: R2 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSRITQSGTYTOY
 Nr. 6: Q15 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSINAFQOSTRY
 Nr. 7: R10 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGINASGTLTRY
 10 Nr. 8: Q5 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI SDTGSATTY
 Nr. 9: N6 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISDAGCATYY
 Nr. 10: Q32 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIHSAGQETIY
 15 Nr. 11: R6 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYITTINGSTTSY
 Nr. 12: Q9.3 EVOLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYITTINGSTTSY
 Nr. 13: Q24 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI TTSGGDTAY
 20 Nr. 14: Q3.1 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYINASGASTSY
 Nr. 15: Q25 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI TSSGOOTFY
 Nr. 16: N2 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI YSQGFVTWY
 25 Nr. 17: Q3.3 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGI STSGSYTTY
 Nr. 18: Q21 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTINGLTPTAY
 Nr. 19: N4 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI QTSGRDTTY
 30 Nr. 20: R3 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITQYGGDTGY
 Nr. 21: Q2 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI SNLGOPHY
 Nr. 22: Q30 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI SNLGOLHY
 35 Nr. 23: Q16 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI DPMGQSTNY
 Nr. 24: R5 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI INTGQWTTY
 Nr. 25: Q26 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI QSVGTYTVY
 40 Nr. 26: Q34 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTI PATGORTFY
 Nr. 27: Q6.1 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI SRTGKVTDY
 Nr. 28: Q1.2 EVOLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI EAGGGETTY
 45 Nr. 29: R4 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIRPOGHTQY
 Nr. 30: N1 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI RPPGQTTQY
 Nr. 31: R7 EVOLLESGEGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSCI QENGVTTTY

55 Q33 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKRNGEFDYWGQGLVTVSSGGGG
 Q1.3 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKSSSTFDYWGQGLVTVSSGGGG
 Q12 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKTGTNFDYWGQGLVTVSSGGGG
 60 Q4 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKKSHDFDYWGQGLVTVSSGGGG
 R2 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKGLSRFDYWGQGLVTVSSGGGG
 Q15 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKYDHSFDYWGQGLVTVSSGGGG
 65 R10 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKSAKSFYWGQGLVTVSSGGGG

Q5	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKNFYDFDYRGQGT LVTVSSGGGG	
N6	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKNSCGFDYWGQGT LVTVSSGGGG	
Q32	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKTL LGFDYWGQGT LVTVSSGGGG	5
R6	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKDYSDFDYRGQGT LVTVSSGGGG	
Q9.3	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKDYSDFDYRGQGT LVTVSSGGGG	
Q24	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKNYADFDYRGQGT LVTVSSGGGG	10
Q3.1	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCARNTSDFDYRGQGT LVTVSSGGGG	
Q25	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKKAAPFDYWGQGT LVTVSSGGGG	
N2	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKHSWPFYWGQGT LVTVSSGGGG	15
Q3.3	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKSGTTFDYWGQGT LVTVSSGGGG	
Q21	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKDLFGFDYRGQGT LVTVSSGGGG	
N4	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKRSQRFYWGQGT LVTVSSGGGG	20
R3	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKNWPYFDYWGQGT LVTVSSGGGG	
Q2	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKLPYSFDYWGQGT LVTVSSGGGG	
Q30	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKLPYSFDYWGQGT LVTVSSGGGG	25
Q16	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKDGREFDYWGQGT LVTVSSGGGG	
R5	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKAGQNFYWGQGT LVTVSSGGGG	
Q26	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKGRNPFYWGQGT LVTVSSGGGG	30
Q34	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKTASPFYWGQGT LVTVSSGGGG	
Q6.1	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKNMTSFDYWGQGT LVTVSSGGGG	
Q3.2	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKATTTFDYWGQGT LVTVSSGGGG	35
R4	ADSVKGGFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKRPFFYWGQGT LVTVSSGGGG	
N1	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKTASVFDYWGQGT LVTVSSGGGG	
R7	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLOMNSLRAEDTAVVYCAKERLQFDYWGQGT LVTVSSGGGG	40
Q33	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	45
Q1.3	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
Q32	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	50
Q4	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
R2	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
Q15	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	55
R10	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
Q5	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
N6	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	60
Q32	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
R6	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	
Q9.2	SGGGGSGGGGSTDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SSYLNWYQQKPGKAPKLLI	65

Q24 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 Q3.1 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 5 Q25 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 N2 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 Q3.3 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 10 Q21 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 N4 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 R3 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 15 Q2 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 Q30 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 Q16 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 20 R5 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 Q26 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 Q34 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 25 Q6.1 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 Q1.2 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 R4 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 30 N1 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 R7 SGGGSGGGGSTD1QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLI
 35
 Q33 YSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQONSTIPRTFGQGTKEIKR
 Q1.3 YSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOTNSPATFGQGTKEIKR
 40 Q12 YSASALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTNTDFATFGQGTKEIKR
 Q4 YRASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQPWDFPRMFGQGTKEIKR
 R2 YHASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQPWFPPRTFGQGTKEIKR
 45 Q15 YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQPWLPFRTPFGQGTKEIKR
 R10 YNASMLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQCTLLWPLTFGQGTKEIKR
 Q5 YDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOGTASPSTFGQGTKEIKR
 50 N6 YNASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYTGNPATFGQGTKEIKR
 Q32 YAASWLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSGHPSTFGQGTKEIKR
 R6 YSASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQCTSANPYTFGQGTKEIKR
 55 Q9.3 YSASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQONGATPNTFGQGTKEIKR
 Q24 YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSSATPGTFGQGTKEIKR
 Q3.1 YSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQCSGAPATFGQGTKEIKR
 60 Q25 YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPNTFGQGTKEIKR
 N2 YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPNTFGQGTKEIKR
 Q3.3 YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPNTFGQGTKEIKR
 65

Q21	YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	5
N4	YAASHLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	
R3	YYASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	
Q2	YDASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	
Q30	YDASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	
Q16	YDASKLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	10
R5	YDASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	
Q26	YDASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	
Q34	YSASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	15
Q6.1	YDASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	
Q1.2	YDASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	
R4	YDASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	20
N1	YGASVLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	
R7	YDASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS	25

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin auch Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das MUC1-Konformationsepitop sowie alle DNA Sequenzen, die diese Aminosäuresequenzen kodieren, DNA und Peptid- sowie Peptidteilsequenzen, die von diesen abgeleitet werden und die die gleichen Eigenschaften aufweisen.

Insbesondere handelt es sich um die Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden mit den folgenden Sequenzen Nr. 32 bis 47.

(Die Bezifferung, z. B. S1, entspricht einem bestimmten isolierten Klon; die Sequenzen der verschiedenen Peptide sind gegeneinander ausgerichtet)

Nr. 32: S1	CEYYDVPMARC	
Nr. 33: S12	CDYPSRLIDLC	35
Nr. 34: Ro1	CGLACERPCGWVC	
Nr. 35: Ro5	CLGGCERPCMYSC	
Nr. 36: Ro13	CRGRCGEWCSPRC	40
Nr. 37: Ro6	CRGRCDQRCSPRC	
Nr. 38: Ro12	CFARCGVPCAMGC	
Nr. 39: V11	CIPHRHDGC	45
Nr. 40: V4	CQFHRYDKSLPC	
Nr. 41: V10	CTTRLNEDGSC	
Nr. 42: U7	LHGPLWD	50
Nr. 43: U10	LHGPLGM	
Nr. 44: U6	LHGPLWE	
Nr. 45: U7a	LHGPLWDGAAGAEIVES	55
Nr. 46: U10a	LHGPLGMGFLGPKLLKV	
Nr. 47: U6a	LHGPLWEGFLGPKLLKV	60

Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind (z. B. Kohlenhydrat-Antigene) werden, ähnlich wie Konformationsepitope von Proteinen, vom Immunsystem als dreidimensionale Muster von Ladungen und anderen molekularen Wechselwirkungen wahrgenommen und unterliegen wie diese Einschränkungen bei der Generierung einer zellulären Immunantwort. Auch in diesen Fällen kann die erfindungsgemäße Selektion von Mimikry-Peptiden mittels der Phagen-Display-Technik zu einem "Umschreiben" des Antigens in eine Peptid-Sequenz führen, die wiederum die Anwendung der DNA-Vakzinierungstechnik ermöglicht, vgl. Beispiel 2.

Gegenstand der Erfindung sind auch Protein-Sequenzen antiidiotypischer Antikörperfragmente gegen TF sowie Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratsepitop sowie alle DNA Sequenzen, die diese

Aminosäuresequenzen kodieren und DNA sowie Protein- bzw. Peptid- sowie -teilsequenzen, die von diesen abgeleitet werden und die die gleichen Eigenschaften aufweisen.

Insbesondere handelt es sich um die folgenden Protein-Sequenzen antitumoriger Antikörperfragmente gegen TF mit den Sequenzen Nr. 48 bis 71.

5 Nr. 48 - >H16

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSEYAMSWVRQAPGKGLEWVSMIDGSGSQTYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSDLDFFDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSTD IQMTQSPSSLSASVG
10 DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
SYSTPNTFGQGTKVEIKR

15 Nr. 49 - >P3

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSEYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI SYSGATTNYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSDASFFDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSTD IQMTQSPSSLSASVG
20 DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
DYGGPTTFGQGTKVEIKR

25 Nr. 50 - >P8

30

35

40

45

50

55

60

65

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISATGGSTYYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSDGFYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSTDIQMTQSPSSLSASVG
 DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ
 ASSAPATFGQGTKVEIKR

Nr. 51 - >H6

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISAQGLTTTYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGRSSFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSTDIQMTQSPSSLSASVG
 DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ
 RKLLPWTFGQGTKVEIKR

Nr. 52 - >H1

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSSITELGRSTQYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPWPHFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSTDIQMTQSPSSLSASVG
 DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ
 AARRPTTFGQGTKVEIKR

Nr. 53 - >H13

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSKISELGRNTSYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDITAFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSTDIQMTQSPSSLSASVG
 DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ
 SMRMPTTFGQGTKVEIKR

Nr. 54 - >K3

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIQWSGESTWYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTESFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSTDIQMTQSPSSLSASVG
 DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYDASLLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ
 RRHTPTTFGQGTKVEIKR

Nr. 55 - >K3

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIQWSGESTWYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTESFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSTDIQMTQSPSSLSASVG
 DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYDASLLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ
 RRHTPTTFGQGTKVEIKR

Nr. 56 - >K4

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIQFSGQCTRYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLSTFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSTDIQITQSPSSLSASVG

DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYRASHLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQO
GYRQFTTFGQ

5 GTKVEIKR

Nr. 57 - >K2

10 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIRPLGSAIQYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSNMAFDYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGGGGSTDIOQTQSPSSLSASVG
DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQO
15 TTRPPTTFGQGTKVEIKR

Nr. 58 - >J6

20 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISEQGARTMYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTPAFDYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGGGGSTDIOQTQSPSSLSASVG
DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQO
25 MNKPNPTFGQGTKVEIKR

Nr. 59 - >E3

30 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQITGLGSQTRYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGETAFDYWGQGTLLTVSSGGGSGGSDIOQTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS
QSISYLNWYQOKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQORQRPSTFGQ
35 GTKVEIKR

Nr. 60 - >K1

40 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNITQMGMTTAYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGEQTFDYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGGGGSTDIOQTQSPSSLSASVG
DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQO
45 RRTHPQTFGQGTKVEIKR

Nr. 61 - >E5

50 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISQTGTRTKYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSASFYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGGGGSTDIOQTQSPSSLSASVG
DRVTITCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPTFRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQO
55 VTTHPNTFGQGTKVEIKR

Nr. 62 - >K2+

60 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQVKSWTRWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGGGSALSSSELTQDPAVSVALGQT
VRITCRGDSLRSYYASWYQOKPGQAPVLVIYGNKRPSPGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRD
65

SSGNHYVFGGGTKLTVLG

Nr. 63 - >K4+

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMDSLRAEDTAVVYCARGRRKQDKSTRWGQGTLLVTVSSGEGGSGGGGSGGSALSELTODFAVSVAL
 GQTVRITCQGSLSRYASWYQQKPGQAPVLVIYGNRNPISGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNS
 RDESGSSSVFGGGTKLTVLG

Nr. 64 - >K4-

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMDSLRAEDTAVVYCARGRRKQDKSTRWGQGTLLVTVSSGEGGSGGGGSGGSALSELTODFAVSVALGQTV
 RITCQGSLSRYASWYQQKPGQAPVLVIYGNRNPISGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDS
 SGSSSVFGGGTKLTVLG

Nr. 65 - >K9+

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISGSGSTYYADSVKGRFTISRDN
 AKNSLYLQMNLSRAEDTAVVYCARDPFHPWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGSALSELIQDFAVSVALGQTVR
 ITCQGSLSRYASWYQQKPGQAPVLVIYGNRNPISGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDES
 GTVFGGGTKLTVLG

Nr. 66 - >K1+

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSSGSSISSESNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPNYSPLKSRATISVDK
 SKNQFSLKLSVTAADTAVVYCARQDMTQQTISWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGSALQSVLTQPPSASGTPGQ
 RVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPISGVPDRFSGSKSGTASLAIISGLRSEDEADYYCA
 AWDDSLRNLVFGEGTKLTVLG

Nr. 67 - >K3+

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSSGSSISSESNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPNYSPLKSRATISVDK
 SKNQFSLKLSVTAADTAVVYCARQDMTQQTISWGQGTLLVTVSSGEGGSGEGGSGGSALQSVLTQPPSASGTPGQ
 RVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPISGVPDRFSGSKSGTASLAIISGLRSEDEADYYCA
 AWDDSLRNLVFGEGTKLTVL

Nr. 68 - >ZA4

QVQLQESGPGLVKPSGTLTLTCAVSSGSSISSESNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYPNYSPLKSRATISVDK
 SKNQFSLKLSVTAADTAVVYCARQDMTQQTISWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGGSGGSALQSVLTQPPSASGTPGQ
 RVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPISGVPDRFSGSKSGTASLAIISGLQSEDEADYYCAAW
 DDSLRLVFGGGTKLTVLG

Nr. 69 - >ZA36

5 QVQLQESGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEITYH
 SGSTNYNP SLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSVTAA DTAVYYCARPSSIWGQGLVTVSSG
 GGGSGGGSGGGSALQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYQQLPGTAPK
 10 LLIYRNQRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYCAAWDDSLRSLVFGGGTK
 LTVLG

15 Nr. 70 - >ZA14

QVQLQESGPGGLVKPSGTLTLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEITYH
 GSTNYNP SLKSRVTISVXKSKNQFSLKLSVTAXDTAVYYCARPSEHAGTHTWGQGLVTV
 20 VSSGGGGSGGGSGGGSALQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPG
 TAPKLLIYSNNQRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLRALVFC
 GGTKLTVLG

25

Nr. 71 - >Z9

QVQLQESGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHS
 30 TNYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAA DTAVYYCARKGLNFGPWGQGLVTVSSG
 GGGSGGGSGGGSALQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNVGSNTVNWYQQLPGTAPK
 LLIYSNNQRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCAAWDDSLRSYVFGGGTK
 35 LTVLG

Desweiteren handelt es sich um die Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop mit den folgenden Sequenzen Nr. 72 bis 96.

(Die Bezifferung, z. B. S1, entspricht einem bestimmten isolierten Klon)

40 Nr. 72: T1 CLREGHFASFC
 Nr. 73: T14 CGMLTPAWIKC
 Nr. 74: T4 CETFSNLAFLC
 45 Nr. 75: T7 CEGPEIPAFVC
 Nr. 76: T3 CESMVEPAWVC
 Nr. 77: T15 CTNDIMPPWVC
 50 Nr. 78: T2 CDGLLLPIWAC
 Nr. 79: T11 CAGEFVPVWAC
 Nr. 80: T16 CDLGLKPAWLC
 55 Nr. 81: X3 CGPMCSGSCVPQC
 Nr. 82: X9 CDAGCNFFCPWRC

60

65

Nr. 83:	X2	CGPMCSGSCXPOC	
Nr. 84:	Y6	VWWQWS	
Nr. 85:	Y1	MWRPFWL	5
Nr. 86:	Y4	PPWVXHL	
Nr. 87:	Y9	LIPQWIV	
Nr. 88:	W4	CTFADMSGC	10
Nr. 89:	W3	CTFADMSGC	
Nr. 90:	W16	CPEVWMLDLGPC	
Nr. 91:	W15	CHGGLTFLC	15
Nr. 92:	W8	CGPMMLWFW	
Nr. 93:	W5	CTRHIFWGNHW	
Nr. 94:	W14	CTFADMSGW	20
Nr. 95:	A1	CFRGGPWWSLC	
Nr. 96:	A2	CAVRTWVISEC	

Die Erfindung wird durch Ausführungsbeispiele näher erläutert, soll jedoch auf diese Beispiele nicht beschränkt werden. 25

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Herstellung der Hybridomzelllinie A76-A/C7 und von Antikörpern

Balb/c-Mäuse wurden mit einer Suspension lebender menschlicher Mammarkarzinomzellen der Zelllinie T-47D (Kedar, I., et al., Eur J Cancer, 15: 659, 1979) nach Behandlung mit Neuraminidase (*V. cholerae*) ohne Adjuvans i. p. immunisiert. Als Fusionszelllinie diente X63-Ag8.653 (Keamey, J. F., et al., J Immunol 123: 1548, 1979). Die Hybridomtechnik selbst wurde nach Standardmethoden (z. B. Peters, H. H., et al., "Monoklonale Antikörper. Herstellung und Charakterisierung", Berlin 1985; Friemel, H., "Immunologische Arbeitsmethoden", 4. Aufl., Jena 1991) durchgeführt. Die Spezifitätsanalyse der von den Hybridomzelllinien produzierten monoklonalen Antikörper (mAk) basierte auf Enzymimmunoassays mit natürlichen Glykoproteinen und synthetischen Peptiden und Glykopeptiden. Immunfluoreszenzanalysen mit diversen Zelllinien sowie immunhistochemischen Untersuchungen an Gewebsschnitten. Für den mAk A76-A/C7 wurde das epitheliale Mucin, MUC1, als spezifisches Antigen eindeutig bestimmt. Als Isotyp wurde IgG1, k. mit einem kleinen Anteil von IgM der gleichen Spezifität mit Hilfe eines kommerziellen Isotyping Kit (Pharmingen, San Diego, USA) ermittelt. Ein Epitop-Mapping im Rahmen des ISOBM TD-4 International Workshop on Monoclonal Antibodies against MUC1 (Tumor Biol. 19, Suppl. 1, 1998) definierte das Epitop als APDTRPAP. Weitere Untersuchungen unter Benutzung synthetischer, glykosylierter und nicht glykosylierter Peptide zeigten, daß das Epitop des mAk A76-A/C7 in starkem Maße durch seine Konformation bestimmt wird: 35

- Der Antikörper bindet nur geringfügig an eine einzelne Einheit (ein Repeat), obgleich diese die Epitopsequenz enthält. 50
- Die Bindung an nicht glykosylierte Peptide ist von der Länge des Peptids, genau genommen von der Zahl der aneinandergereihten Repeats, abhängig (Abb. 1a). Aus der Literatur ist bekannt, daß sich die native Konformation des PDTRP-Motivs erst bei einer Peptidlänge von mehr als 3 Repeats ausbildet (Fomenko, J. D., et al., J Biomol Struct Dyn 13: 245, 1995).
- Die Bindung des mAk A76-A/C7 an eine einzelne MUC1-Einheit (1 Repeat) wird stark erhöht, wenn diese im Bereich des Epitops am Thr mit GalNAc- oder Galβ1-3GalNAc-glykosyliert ist (Abb. 1b; siehe auch Karsten, U., et al., Cancer Res, 58: 2541, 1998). 55

Der Antikörper wurde mittels Ammoniumsulfatfällung gefolgt von einer Affinitätschromatographie an ProteinA-Sepharose gereinigt. 60

Gewinnung von humanen rekombinanten Antikörperfragmenten, die das konformationsabhängige Epitop des MUC1 imitieren, aus Antikörper-Genbibliotheken mit Hilfe der Phagen-Display-Technik

Es wurden zwei verschiedene synthetische Antikörper-Genbibliothek verwendet, die humane single-chain Antikörperfragmente (scFv) darstellen. Die eine Antikörper-Genbibliothek (Griffin 1 Library: <http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/~phage/>) besteht aus mehr als 10⁸ Phagen mit jeweils verschiedenen Kombinationen der variablen Regionen der schweren und leichten Ketten humaner Antikörper mit zum Teil randomisierten hypervariablen Regionen, welche mit einem 65

Peptidstück (Linker) verbunden sind und kovalent an ein Phagenhüllprotein (pIII) gebunden sind. Sie leitet sich aus einer anderen Antikörper-Genbibliothek ab (Griffiths, A. et al., 1994, EMBO J., 13: 3245-3260). Die zweite, kleinere Genbibliothek besteht aus scFv mit dem gleichen Framework (singleframework library), die durch Bindung an Protein L und Protein A auf aktive Faltung der Antikörperfragmente vorselektioniert wurde (I. Tomlinson, 9th anniversary conference: "Antibody engineering", IBC-Conferences, San Diego 1998; I. Tomlinson, 10th anniversary conference: "Antibody engineering", IBC-Conferences, San Diego 1999; Speaker-Abstract). Die erste Bibliothek stammt aus dem Labor Dr. G. Winter und die zweite aus dem Labor Dr. I. Tomlinson (jeweils MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). Die spezifischen Phagen wurden in 2-3 Runden selektioniert (Phagen-Panning) unter Verwendung der proteolytischen Selektionsmethode mit dem Helferphagen KM13 (Kristensen, P. und Winter, G., Folding & Design, 3: 321, 1998). Als Antigen diente der gereinigte monoklonale Antikörper A76-A/C7 (35 µg/ml in 4 ml), das in einem Teströhrchen (Immuno-tube, Nunc, Wiesbaden) über Nacht bei 4°C in PBS immobilisiert wurde. Alternativ wurde A76-A/C7 mit den Phagen inkubiert: die an die Antikörper gebundenen Phagen wurden durch Magnetbeads mit immobilisierten anti-IgG Antikörpern (Deutsche Dynal, Hamburg) gewonnen. Die in den Selektionsrunden spezifisch gebundenen Phagen (3 h bei RT) wurden nach stringenten Waschschritten (bis zu 20 mal PBS/0.1% Tween.20 und darauffolgend 20 mal PBS) durch das in der PDTR mit GalNAc glykosylierte Tandem-Repeat (100 µg/ml; Biosynthon, Berlin-Buch) eluiert und anschließend mit Trypsin (proteolytische Selektionsmethode) behandelt. Zwischen den Selektionsrunden wurden die eluierten Phagen in den Bakterien mit Helferphagen vermehrt und erneut selektioniert.

Gewinnung von Mimikry-Peptiden, die das konformationsabhängige Epitop des MUC1 imitieren, aus Peptid-Genbibliotheken mit Hilfe der Phagen-Display-Technik

Analog dem Beispiel zur Generierung von antiidiotypischen Antikörpern wurde in mehreren Selektionsrunden aus einer Peptid-Genbibliothek (Genbibliothek erhalten von Dr. H. Gollasch: Oligino, L., et al., J Biol Chem 272: 29046, 1997), die 10⁷ verschiedene kurze Peptide an das Phagenhüllprotein pIII gekoppelt besitzt, spezifisch bindende Peptide gewonnen. Die exprimierten Peptide sind randomisierte Nonapeptide, die von zwei Cysteinen flankiert (CX9C) und damit zirkularisiert werden, wodurch die Stabilität und die Affinität erhöht werden. Die Selektion und Testung erfolgte wie bei der Generierung der antiidiotypischen Antikörper beschrieben. Analog dazu wurden mit weiteren Peptidbibliotheken zusätzliche lineare und zirkuläre Mimikry-Peptide gewonnen. Dabei handelt es sich um Peptid-Bibliotheken, die analog der oben beschriebenen Peptid-Bibliothek hergestellt wurden. Bei den exprimierten Peptiden handelt es sich um lineare Peptide mit 7 Aminosäuren und um zirkuläre Peptide mit 7 randomisierten Aminosäuren, flankiert von zwei Cysteinen (CX7C), um zirkuläre Peptide mit 10 randomisierten Aminosäuren, flankiert von zwei Cysteinen (CX10C), und um zirkuläre Peptide mit insgesamt 9 randomisierten Aminosäuren, mit zwei internen und zwei flankierenden Cysteinen (CX3CX3CX3C).

Spezifitätstests der Mimikry-Peptide und der antiidiotypischen Antikörperfragmente

Die selektionierten Peptide und Antikörperfragmente wurden in ELISA-Tests auf ihre Bindung an den mAk A76-A/C7 sowie in Form einer Negativ-Kontrolle an andere IgG und IgM-mAk getestet. Außerdem wurden sie in ELISA-Tests auf ihre Bindung an eine Reihe von gut charakterisierten MUC1-spezifischen Antikörpern geprüft, die sich in ihrer Feinspezifität unterscheiden. Für die ELISA-Tests wurde die an Phagen gekoppelte Form der Peptide und Antikörperfragmente verwendet. Die antiidiotypischen scFv und die Mimikry-Peptide lassen sich dabei in Gruppen unterteilen, die:

- ausschließlich an A76-A/C7 binden
- an A76-A/C7 und an andere MUC1-spezifische Antikörper binden, die entweder nur an das Konformationsepitop (in der PDTR-Region glykosyliertes MUC1-Tandem-Repeat) binden (Typ A) oder deren Bindung durch die PDTR-Glykosylierung des MUC1 Tandem Repeats (Konformationsinduktion) stark erhöht wird (Typ B)
- an MUC1-spezifische Antikörper, die neben Typ A und B auch MUC1-spezifische Antikörper binden, die in gleichem Maße glykosylierte und unglykosylierte MUC1-Tandem-Repeats binden (Typ D)
- eine starke Bindung an MUC1-spezifische Antikörper haben, die sich bezüglich der Glykosylierung der PDTR-Region des MUC1-Repeats zu A76-A/C7 umgekehrt verhalten und das glykosylierte MUC1-Peptid nicht oder wesentlich geringer als das nichtglykosylierte MUC1-Peptid binden (Typ C). Dabei können diese Mimikry-Peptide oder antiidiotypischen scFv auch an andere Typen der MUC1-spezifischen Antikörper binden.

Die Mimikry-Peptide und antiidiotypischen Antikörperfragmente wurden außerdem in ELISA-Inhibitionstests daraufhin untersucht, ob sie, in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv (allein oder an Phagen gekoppelt) die Bindung des A76-A/C7 an das glykosylierte MUC1-Peptid (im Epitop PDTR mit GalNAc glykosyliertes Tandem-Repeat) und nichtglykosylierte Oligomere des 20-mer Tandem-Repeats spezifisch und konzentrationsabhängig hemmen. Diese Versuche wurden mit Streptavidin-beschichteten Mikrotiterplatten (BioTeZ, Berlin-Buch) und biotinylierten MUC1-Peptiden (Biosynthon, Berlin-Buch: Abb. 1c) sowie mit normalen ELISA-Testplatten, auf denen die MUC1-Peptide durch Antrocknen immobilisiert wurden, durchgeführt.

Inzuchtmäuse des Stammes Balb/c wurden intraperitoneal mit Mimikry-Peptiden und antiidiotypischen Antikörperfragmenten in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigter scFv alleine, jeweils gekoppelt an das Protein KLH oder gekoppelt an Bakteriophagen in PBS, gemischt mit inkompletem Freund'schem Adjuvans, immunisiert. Dabei wurden Mischungen von antiidiotypischen scFv-Phagen beziehungsweise Mimikry-Peptid-Phagen aus jeweils den verschiedenen Gruppen (s. o.) verwendet. Drei Wochen später wurde mit dem gleichen Ansatz jedoch ohne Adjuvans geboostert. Die Boostering wurde nach 3 Wochen wiederholt und 10 Tage später den Mäusen Blut entnommen. Das Serum wurde in ELISA-Tests auf Antikörper getestet, die spezifisch das konformationsabhängige Epitop des MUC1 erkennen (Versuchsaufbau wie oben). Die Mischungen der antiidiotypischen scFv sowie der Mimikry-Peptide erzeugen eine starke Reaktion

gegen das konformationsabhängige Epitop des MUC1.

Konstruktion der DNA-Vakzine und Testung an der Maus

Die antiidiotypischen scFv wurden direktional in einen DNA-Vakzinierungsvektor kloniert. Dabei wurden die scFv durch SfiI und NotI aus dem Phagemid Vektor ausgeschnitten und direktional in verschiedene DNA-Vakzinierungsvektoren kloniert die zuvor mit den gleichen Enzymen gespalten wurden. Ein geeigneter Vektor hierbei ist der Vektor pVAC2 (I. Farmer et al., Keystone Symposium "DNA-Vaccines", Snowbird, USA, 1999; Poster und Posterabstract), der, nach erfolgter Einfügung des scFv in den DNA-Vakzinierungsvektor, ein Fusionsprotein aus dem antiidiotypischen scFv mit einem Tetanus-Toxoid kodiert. Das Tetanustoxoid hat dabei die Eigenschaft eines Adjuvans und verstärkt die Immunreaktion gegen den fusionierten Proteinanteil (C. King et al., 1998, Nat. Medicine 4: 1281-86).

Die Mimikry-Peptide wurden ebenfalls in verschiedene DNA-Vakzinevektoren kloniert. Die Klonierung erfolgte nach der an sich bekannten Methode der PCR-Klonierung, bei der mit Hilfe synthetischer Primer die Sequenzen die für die Mimikry-Peptide kodieren, in die DNA-Vakzinierungsvektoren eingefügt wurden. Dabei wurden ebenfalls DNA-Vakzinierungsvektoren auf der Basis des pVAC2 hergestellt, die jeweils für ein Fusionsprotein des Mimikry-Peptides mit dem Tetanustoxoid kodieren.

Die DNA der Vakzinierungsvektoren wurde nach an sich bekannten Methoden vermehrt, gereinigt und anschließend Mäusen injiziert. Dabei wurden für die Immunisierung Mischungen von DNA-Vakzinierungsvektoren, die antiidiotypische scFv beziehungsweise Mimikry-Peptide als Fusionsprotein mit dem Tetanustoxoid kodieren, die jeweils aus den verschiedenen Gruppen mit unterschiedlichen Bindungsmustern für MUC1-spezifische Antikörper (s. o.) stammen, verwendet. Als Dosis wurden 50 µg bzw. 200 µg an Gesamt-DNA verwendet und intra muskulär appliziert. Vier Wochen später wurde mit dem gleichen Ansatz geboostert und die Boostierung nach 4 Wochen wiederholt und 10 Tage später den Mäusen Blut entnommen. Das Serum wurde in ELISA-Tests auf Antikörper getestet, die spezifisch das konformationsabhängige Epitop des MUC1 erkennen (Versuchsaufbau wie oben).

Die Immunisierung mit den Mischungen der DNA-Vakzinevektoren, ergab sowohl bei den antiidiotypischen scFv als auch bei den Mimikry-Peptiden die kodierenden DNA-Vektoren eine starke humorale Immunreaktion gegen das konformationsabhängige Epitop des MUC1 sowie eine starke Reaktion gegen das Tetanustoxoid.

Vakzine im Tumor-Challenge Modell

Im Maus Tumor-Challenge Modell wurden verschiedene Maustumorzelllinien (3T3 und P815) verwendet, die mit der cDNA der Transmembran-Form des humanen MUC1 stabil transfiziert. Die MUC1-positiven Mauszelllinien exprimieren das Konformationsepitop des MUC1, das durch Immunbindungsstudien mit dem A76-A/C7 getestet wurde. Für die Studien wurden mehrere Mäusestämme verwendet (Balb/c, DBA/2 und C57BL/6). Nach der Vakzinierung der Mäuse nach dem unten beschriebenen Prime-Boost-Protokoll wurden die Mäuse mit 10^6 bis 10^7 Tumorzellen in 200 µl PBS subkutan in der Nähe des Peritoneum injiziert und das Tumorstadium (Tumorgroße in mm) über 20-30 Tage gemessen.

Vakzinierungsschema Prime-Boost

Es wurden für die Immunisierungen (Priming) eine Kombination aus DNA-Vakzinierungsvektoren (kodierend für scFv-Tetanustoxoid- bzw. Mimikry-Peptid-Tetanustoxoid-Fusionsprotein) mit jeweils zwei Kandidaten aus den 4 unterschiedlichen Gruppen der antiidiotypischen-scFv bzw. Mimikry-Peptide verwendet. Für die Boostierung wurden die gleichen Kombinationen der antiidiotypischen scFv bzw. Mimikry-Peptide jedoch in ihrer Proteinform in inkomplettem Freundeschem Adjuvans verwendet. Hierfür wurden die scFv nach an sich bekannten Verfahren durch eine Nickel-Chelat-Chromatographie gereinigt und die Mimikry-Peptide nach an sich bekannten Verfahren chemisch an KLH gekoppelt. Für die Immunisierung wurden 50-200 µg Gesamt-DNA intramuskulär appliziert und für die scFv und Mimikry-Peptide 10-200 µg intraperitoneal. Die zeitlichen Abstände waren 3 Wochen und die Boostierungen erfolgten 2-3 mal.

Als Kontrolle wurden die DNA-Vakzinierungsvektoren für ein scFv mit einer Spezifität gegen ein irrelevantes bakterielles Protein bzw. für ein irrelevantes Peptid (SSGSSSSGS), beziehungsweise deren gereinigte scFv oder der Peptid-KLH Komplex verwendet. Für die verschiedenen Versuchsansätze wurden jeweils 5-10 Tiere untersucht.

Die Versuche zeigen, dass eine Vakzinierung nach dem Prime-Boost-Protokoll das Wachstum von injizierten MUC1-positiven Maus-Tumorzelllinien verhindert oder auf eine minimale Größe reduziert (0-20 mm² nach 20 Tagen). Die gleiche Vakzinierung erreicht bei darauffolgender Injektion mit den gleichen Tumorzellen ohne transfiziertes MUC1 eine Tumorgroße von durchschnittlich über 200 mm² (nach 20 Tagen). Auch die Injektion von MUC1-positiven Maus-Tumorzelllinien in Mäuse ohne vorherige Vakzinierung ergibt ein starkes Tumorstadium (> 200 mm² nach 20 Tagen). Eine Immunisierung und Boostierung mit den Proteinen der antiidiotypischen-scFv bzw. den Mimikry-Peptiden an KLH gekoppelt ohne DNA-Vakzinierungsvektoren ergibt eine Immunantwort gegen die MUC1-Tumorzellen, die Tumorstadium ist jedoch um ein vielfaches geringer als bei dem Prime-Boost Protokoll mit den DNA-Vakzinierungsvektoren.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Vakzinierung mit DNA-Vakzinierungsvektoren, die für antiidiotypische scFv bzw. Mimikry-Peptide kodieren, eine ausgezeichnete Tumorstadium ergibt. Diese Reaktion ist MUC1 spezifisch. Sie ist um ein Vielfaches besser oder überhaupt möglich im Vergleich zu Vakzinierungsstudien mit den Proteinen der antiidiotypischen-scFv bzw. Mimikry-Peptiden ohne vorangegangene Immunisierung mit den entsprechenden DNA-Vakzinierungsvektoren.

Damit ist gezeigt, dass die erfindungsgemäße Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene durch DNA-Vakzinierungsvektoren von Mimikry-Strukturen eine erfolgreiche Form der Bekämpfung von Tumoren ist, die diese konformationsabhängigen Antigene tragen.

Herstellung der Hybridomzelllinien A78-G/A7 und von Antikörpern

5 Balb/c-Mäuse wurden im Fall des A78-G/A7 (siehe auch Karsten, U., et al., Hybridoma 14: 37, 1995), mit 100 µg Asialoglykophorin (Sigma, Deisenhofen) in PBS, gemischt mit Freund'schem Adjuvans, intraperitoneal immunisiert. Nach 24 h wurde 100 µg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid in PBS i. p. verabreicht. Die Boosterung erfolgte nach 2 Wochen mit 100 µg Asialoglykophorin. Als Fusionszelllinie diente jeweils X63-Ag8.653 (Kearney, J. F., et al., J Immunol 123: 1548, 1979). Die Hybridomtechnik wurde nach Standardmethoden (z. B. Peters, H. H., et al., "Monoklonale Antikörper, Herstellung und Charakterisierung", Berlin 1985; Friemel, H., "Immunologische Arbeitsmethoden", 4. Aufl., Jena 1991) durchgeführt. Die Spezifitätsanalyse der von den Hybridomzelllinien produzierten monoklonalen Antikörper basierte auf Enzymimmunoassays mit natürlichen Glykoproteinen, synthetischen Peptiden und Glykopeptiden, Glykolipiden und Neoglykolipiden und synthetischen Polyacrylamid-Kohlenhydrat-Konjugaten. Absorptionsanalysen an synthetischen Kohlenhydratkongjugaten (Synsorb, Chembiomed, Edmonton, Canada). Immunfluoreszenzanalysen mit 10 diversen Zelllinien sowie immunhistochemischen Untersuchungen an Gewebsschnitten. Für den A78-G/A7 wurde das tumorassoziierte Kohlenhydratepitop Thomsen-Friedenreich (TF), als spezifisches Antigen eindeutig bestimmt:

- A78-G/A7 bindet ausschließlich an das Disaccharid TF in der α -anomeren Konfiguration (TFu: Gal β 1-3GalNAc α 1-O-Ser/Thr) auf natürlichen und synthetischen Strukturen, wie es natürlich nur auf Glykoproteinen in Form einer direkten O-glykosidischen Bindung an Serine oder Threonine vorkommt. TFF, das endständig an Glykanketten von Glykolipiden vorkommen kann, sowie andere Kohlenhydratstrukturen, Peptid- oder Lipidanteile werden dagegen nicht gebunden.
- A78-G/A7 bindet hochspezifisch an verschiedene Karzinomzelllinien in Immunfluoreszenzuntersuchungen und an verschiedene Karzinome in histochemischen Untersuchungen. (Cao, Y., et al., Histochem Cell Biol 106: 197, 1996; Cao, Y., et al., Cancer 70: 1701, 1995; Cao, Y., et al., Virchows Arch 431: 159, 1997; Karsten, U., et al., Hybridoma 14: 37, 1995).
- Als Isotyp wurde für A78-G/A7 der Isotyp IgM, k, mit Hilfe eines kommerziellen Isotyping Kit (Pharmingen, San Diego, USA) ermittelt.

30 A78-G/A7 wurde aus Zellkulturüberständen mittels einer Ammoniumsulfatfällung, gefolgt von einer Affinitätschromatographie an einer Protein G-Affinitätsmatrix zur Abreinigung von ungewünschten IgG Antikörpern aus dem Kälberserum und schließlich mit einer Affinitätschromatographie mittels einer Ziege-anti-Maus-Ig-Affinitätsmatrix (Perzellularose, BioTeZ, Berlin-Buch) gereinigt (Dr. G. Butschak).

35 Herstellung von humanen rekombinanten Antikörperfragmenten gegen das Thomsen-Friedenreich Antigen aus Antikörper-Genbibliotheken mit Hilfe der Phagen-Display-Technik

Es wurden zwei verschiedene synthetische Antikörper-Genbibliotheken verwendet, die humane single-chain Antikörperfragmente (scFv) darstellen. Die eine Antikörper-Genbibliothek besteht aus mehr als 10^{10} Phagen mit jeweils verschiedenen Kombinationen der variablen Regionen der schweren und leichten Ketten humaner Antikörper mit zum Teil randomisierten hypervariablen Regionen, welche mit einem Peptidstück (Linker) verbunden sind und kovalent an ein Phagenhüllprotein (pIII) gebunden sind. Sie leitet sich aus einer anderen Antikörper-Genbibliothek ab (Griffiths, A., et al., 1994, EMBO J., 13: 3245-3260). Die zweite, kleinere Genbibliothek besteht aus scFv, die auf aktive Faltung der Antikörperfragmente vorselektiert wurden. Die erste Bibliothek stammt aus dem Labor Dr. G. Winter und die zweite aus dem Labor Dr. I. Tomlinson (jeweils MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). Die spezifischen Phagen wurden in 2-3 Runden selektioniert (Phagen-Panning) unter Verwendung der proteolytischen Selektionsmethode mit dem Helferphagen KM13 (Kristensen, P. und Winter, G., Folding & Design, 3: 321, 1998). Als Antigen diente der gereinigte A78-G/A7 (35 µg/ml in 4 ml), das in einem Teströhrchen (Immunotube, Nunc, Wiesbaden) über Nacht bei 4°C in PBS immobilisiert wurde. Alternativ wurde der gereinigte Antikörper mit den Phagen inkubiert; die an den Antikörper gebundenen Phagen durch Magnetbeads mit immobilisierten anti-IgM Antikörpern (Deutsche Dynal, Hamburg) gewonnen. Die in den Selektionsrunden spezifisch gebundenen Phagen (3 h bei RT) wurden nach stringen Waschschritten (bis zu 20 mal PBS/0.1% Tween20 und darauffolgend 20 mal PBS) durch das das TF α -tragende Glykoprotein Asialoglykophorin (100-165 µg/ml) spezifisch eluiert und teilweise anschließend mit Trypsin (proteolytische Selektionsmethode) behandelt. Zwischen den Selektionsrunden wurden die eluierten Phagen in den Bakterien mit Helferphagen vermehrt und erneut selektioniert. Es wurden 2 bis 3 Selektionsrunden durchgeführt.

Identifizierung von Peptiden mit Hilfe einer Peptid-Genbibliothek, die spezifisch das Thomsen-Friedenreich Antigen imitieren

60 Analog dem Beispiel zur Generierung von antiidiotypischen Antikörpern wurde in mehreren Selektionsrunden aus einer Peptid-Genbibliothek (Oligino, L., et al., J Biol Chem 272: 29046, 1997), die 10^7 verschiedene kurze Peptide an das Phagenhüllprotein pIII gekoppelt besitzt, spezifisch bindende Peptide gewonnen (in Zusammenarbeit mit Dr. H. Gollasch, Robert-Rössle-Klinik, Berlin-Buch). Die exprimierten Peptide sind randomisierte Nonapeptide, die von zwei Cysteinen flankiert und damit zirkularisiert werden, wodurch die Stabilität und die Affinität erhöht wird. Die Selektion und 65 Testung erfolgte wie in der Generierung der antiidiotypischen Antikörper beschrieben.

Spezifitätstests der Mimikry-Peptide und antiidiotypischen Antikörperfragmenten

Die selektionierten Peptide und Antikörperfragmente wurden in ELISA-Tests auf ihre Bindung an TF-spezifische Antikörper und an das Pflanzenlektin PNA (Peanut Agglutinin, Arachis hypogaea Lektin; Sigma), das auch, wenn auch nicht ausschließlich, das Thomsen-Friedenreich-Antigen bindet, sowie zur Kontrolle an andere IgM und IgG-Antikörper getestet. Hierfür wurden die an Phagen gekoppelte Form der Peptide und Antikörperfragmente verwendet, die zuvor durch eine in 96-Well Platten durchgeführte Polyethylenglykol-Fällung gereinigt wurden. Die potentiellen Mimikry-Peptide und antiidiotypischen Antikörperfragmente wurden in ELISA-Inhibitionstests daraufhin untersucht, ob sie die Bindung des A78-G/A7 und/oder andere TF-erkennender Antikörper und Lektine an das Disaccharid TF α spezifisch hemmen. Dabei wurde das das TF α tragende Glykoprotein Asialoglykophorin auf ELISA-Platten durch Antrocknen immobilisiert, und die Bindung der monoklonalen Antikörper und Lektine durch die Mimikry-Peptide oder antiidiotypischen Antikörperfragmente in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv alleine oder gekoppelt an Phagen konzentrationsabhängig inhibiert (Abb. 2).

Inzuchtmäuse des Stammes Balb/c und des Stammes NMRI wurden intraperitoneal mit Mimikry-Peptiden und antiidiotypischen Antikörperfragmenten in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv alleine, jeweils gekoppelt an das Protein KLH oder gekoppelt an Bakteriophagen in PBS, gemischt mit komplettem Freund'schem Adjuvans, immunisiert. Drei Wochen später wurde mit dem gleichen Ansatz jedoch ohne Adjuvans geboostert. Die Boostierung wurde nach 3 Wochen wiederholt und 10 Tage später den Mäusen Blut entnommen. Das Serum wurde in ELISA-Tests auf Antikörperbindungen gegen das Thomsen-Friedenreich-Antigen untersucht.

Vakzinierung mit TF-imitierenden Peptiden im Maus-Tumormodell

Zellkultur

Die Maus-Colon-Karzinom-Zelllinie C-26 wurde im Medium RPMI 1640 mit Zusatz von 10% fetalem Kälberserum gehalten.

Tumormodell

In Mäuse des Stammes Balb/c wurden 10^5 Zellen der syngenesischen Colon-Karzinom-Zelllinie C-26 s. c. transplantiert, und zwar in zwei Varianten: a) unbehandelt und b) mit Neuraminidase aus *V. cholerae* (Serva, Heidelberg) vorbehandelt (TF-positiv). In wöchentlichen Intervallen wurde die Tumorgroße extern ermittelt. Nach 3 Wochen wurden die Tiere getötet und jeweils die Leber herauspräpariert, um die Zahl der an der Oberfläche der Leber sichtbaren Metastasen zu ermitteln.

Vakzinierung

Die Vakzinierung der Mäuse wurde 6 Wochen vor der Tumortransplantation begonnen. Die Phagenpräparation bzw. die gereinigten scFv (sowie entsprechende Kontrollen) wurden mit inkomplettem Freund-Adjuvans 1 : 1 emulgiert und i. p. injiziert. Vier Wochen später wurde geboostert (ohne Adjuvans). Nach weiteren 2 Wochen wurde die Tumortransplantation (Tumor-Challenge) mit unbehandelten und Neuraminidase-behandelten C-26-Zellen vorgenommen.

Ergebnis

Die vorliegenden Ergebnisse mit drei der genannten antiidiotypischen-scFv zeigten, daß die Angangsrate der Tumoren bei den Neuraminidase-behandelten C-26-Zellen durch die Vakzinierung signifikant erniedrigt werden kann (auf 3-16% der Kontrolle; Kontrolle: 100% Angangsrate). Darüber hinaus entsprach die Zahl der Lebermetastasen bei den vakzinieren Tieren annähernd der der Tiere, die mit unbehandelten (TF-negativen) C-26-Zellen transplantiert worden waren (rund 2 pro Leber), während die nichtvakzinieren Kontrolltiere mit TF-positiven C-26-Zellen 5-9 Metastasen pro Leber aufwiesen.

Legenden zu den Abbildungen

Abb. 1c

Inhibition der A76-A/C7 Bindung an das MUC1-Glykopeptid (Bioin-Ahx-APPAHGVTSA PD-Thr(α -D-GalNAc)-RPAPGSTAPPAHGVTSA) durch scFv-Phagen. Das MUC1-Glykopeptid wurde an die Streptavidin-ELISA-Platte immobilisiert (5 ng/Well) und anschließend mit 30% FKS in RPMI blockiert. Kulturüberstand des A76-A/C7 (1 : 80 verdünnt) wurde mit den durch eine Polyethylenglykolfällung gereinigten scFv-Phagen in den angegebenen Konzentrationen (Volumenprozentanteil) vor abgeglichenen Phagenlösungen in PBS) für eine Stunde vorinkubiert und anschließend für 2 Stunden auf die MUC1-Glykopeptidplatte gegeben. Der Nachweis erfolgte über einen anti-Maus-POD-Antikörper (Dako). Die scFv-Phagen Q6, Q7 und Q8 sind Beispiele für antiidiotypische scFv, während Q4 und Q10 Beispiele für Kontroll-scFv sind, die den A76-A/C7 zwar binden, jedoch keine antiidiotypischen-scFv sind.

Abb. 2

Inhibition der A78-G/A7 Bindung an Asialoglykophorin durch scFv-Phagen. Das Asialoglykophorin (A-GP) wurde an die ELISA-Platte durch Antrocknen immobilisiert (25 ng/Well) und anschließend mit 30% FKS in RPMI blockiert. Kulturüberstand des A78-G/A7 (1 : 20 verdünnt) wurde mit den durch eine Polyethylenglykolfällung gereinigten scFv-

Phagen in den angegebenen Konzentrationen (Volumenprozentanteil) von abgeglichenen Phagenlösungen in PBS) für eine Stunde vorinkubiert und anschließend für 2 Stunden auf die A-GP Platte gegeben. Der Nachweis erfolgte über einen anti-Maus-POD-Antikörper (Dako). Die scFv-Phagen P9, P13, P16, P3 und K3 sind Beispiele für antidiotypische scFv, während P8 und Q1 Beispiele für Kontroll-scFv sind, von denen P8 zwar den A78-G/A7 bindet, jedoch kein antidiotypischer scFv ist und Q1 ein Phage ist, der nicht den A78-G/A7 bindet.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin 5
 <120> Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene ...
 <130> 100 27 695.4 10
 <140> 100 27 695.4
 <141> 2000-05-29
 <150> DE199 24 405.7 15
 <151> 1999-05-27
 <150> DE 199 43 016.0 20
 <151> 1999-09-09
 <160> 96 25
 <170> PatentIn Ver. 2.1
 <210> 1 30
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz 35
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop 40
 <400> 1
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 45
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr 50
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 55
 35 40 45
 Ser Ser Ile Gln Arg His Gly Thr Trp Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val 60
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 65
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 65

85

90

95

5 Ala Lys Arg Asn Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

10 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

15 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

20 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

25 Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

30 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

35 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ser
 210 215 220

40 Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

45

<210> 2
 50 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

55

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 60 MUC1-Konformationsepitop

65

<400> 2
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
			20					25					30			
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	5
		35					40					45				
Ser	Ser	Ile	Asn	Tyr	Asn	Gly	Asp	Ala	Thr	Ser	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	10
		50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	15
	65				70					75				80		
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	20
				85					90					95		
Ala	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	25
			100					105					110			
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	30
		115				120						125				
Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	35
		130				135					140					
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Gly	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	40
	145				150					155				160		
Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	45
				165				170						175		
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	50
			180					185					190			
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	55
		195					200					205				
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Thr	Ser	60
		210				215					220					
Asn	Ser	Pro	Ala	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	65
	225					230				235				240		

<210> 3

<211> 240

<212> PRT

5 <213> Künstliche Sequenz

<220>

10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

15 <400> 3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

25 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

30 Ser Thr Ile Asn Ala Ala Gly Ala Gln Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

35 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

40 Ala Lys Thr Gly Thr Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

45 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

50 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

55 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

60 Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

180 185 190

65 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn
 210 215 220

Thr Asp Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 4

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

<400> 4

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Arg Ile Gly Gln Lys Gly Asn Lys Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Lys Ser His Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

5 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

10 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

15 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

20 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Trp
210 215 220

25 Asp Pro Pro Arg Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

30

35

<210> 5
<211> 240
40 <212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
45 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

50
<400> 5
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

55 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

60 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

65 Ser Arg Ile Thr Gln Ser Gly Thr Tyr Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ser Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Trp
210 215 220

Glu Pro Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

<210> 6

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

<400> 6
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Asn Ala Phe Gly Gln Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Tyr Asp His Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Trp
 210 215 220
 Leu Pro Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 7

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Ala Ser Gly Thr Leu Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Ala Lys Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

180 185 190

5 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

10 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Leu
210 215 220

15 Leu Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

20

25 <210> 8
<211> 240
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

30

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
35 MUC1-Konformationsepitop

<400> 8

40 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

50 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

55 Ser Ser Ile Ser Asp Thr Gly Ser Ala Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

60 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

70 Ala Lys Asn Tyr Tyr Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr
 210 215 220

Ala Ser Pro Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 9

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

<400> 9

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

DE 100 27 695 A 1

Ser Asn Ile Ser Asp Ala Gly Cys Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

15 Ala Lys Asn Ser Cys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

25 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

30 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

35 Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

40 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr
45 210 215 220

Gly Asn Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

55

<210> 10

60

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

65

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

<400> 10

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile His Ser Ala Gly Gln Glu Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Thr Leu Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Trp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser
210 215 220

Gly His Pro Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225 230 235 240

5

10

<210> 11
<211> 240
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

15

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

20

25

<400> 11
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Thr Thr Asn Gly Ser Thr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Tyr Ser Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro		
	165	170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser	180	185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	195	200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser	210	215 220
Ala Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	225	230 235 240
<210> 12		
<211> 240		
<212> PRT		
<213> Künstliche Sequenz		
<220>		
<225> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane		
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das		
MUC1-Konformationsepitop		
<400> 12		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1 5 10 15		
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
20 25 30		
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35 40 45		
Ser Tyr Ile Thr Thr Asn Gly Ser Thr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val		
50 55 60		
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65 70 75 80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		

Ala Lys Asp Tyr Ser Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

5 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

10 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

15 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

20 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

25 Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

30 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

35 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Gly
 210 215 220

40 Ala Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

45

50 <210> 13
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

60 <400> 13
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

65 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

DE 100 27 695 A 1

	20	25	30	
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val				5
35	40	45		
Ser Ser Ile Thr Thr Ser Gly Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val				10
50	55	60		
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr				15
65	70	75	80	
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				20
85	90	95		
Ala Lys Asn Tyr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val				25
100	105	110		
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly				30
115	120	125		
Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser				35
130	135	140		
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser				40
145	150	155	160	
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro				45
165	170	175		
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser				50
180	185	190		
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser				55
195	200	205		
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser				60
210	215	220		
Ala Thr Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg				65
225	230	235	240	
<210> 14				
<211> 240				

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

5

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

10

<400> 14

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 20 25 30

20

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
25 35 40 45

25

Ser Tyr Ile Asn Ala Ser Gly Ala Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
30 50 55 60

30

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
35 65 70 75 80

35

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

40

Ala Arg Asn Thr Ser Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
45 115 120 125

45

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
50 130 135 140

50

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

55

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

65

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
 210 215 220

Ser Ala Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 15

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

<400> 15

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Thr Ile Thr Ser Ser Gly Gln Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Arg Ala Arg Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

5 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 10 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 15 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
 20 210 215 220
 Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 25 225 230 235 240
 30
 <210> 16
 35 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz
 40 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 45 MUC1-Konformationsepitop
 <400> 16
 50 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 55 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 60 35 40 45
 Ser Ser Ile Tyr Ser Gln Gly Pro Val Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 65 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

39

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Thr Ser Gly Ser Tyr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Gly Thr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
 210 215 220
 Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 18

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

<400> 18

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Gly Leu Gly Thr Pro Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Leu Phe Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 5
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
 210 215 220
 10
 Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240
 15
 20
 <210> 19
 <211> 240
 <212> PRT
 25
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 30
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop
 35
 <400> 19
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 40
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 45
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 50
 Ser Thr Ile Gln Thr Ser Gly Arg Asp Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 55 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 60
 Ala Lys Arg Ser Gln Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 65
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115	120	125	
Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser			5
130	135	140	
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser			10
145	150	155	160
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro			15
165	170	175	
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser			20
180	185	190	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
195	200	205	
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gln Gly			25
210	215	220	
Gln Thr Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			30
225	230	235	240
			35
			40
<210> 20			
<211> 240			
<212> PRT			
<213> Künstliche Sequenz			45
<220>			
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane			50
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das			
MUC1-Konformationsepitop			
<400> 20			55
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			60
20	25	30	
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			65
35	40	45	

DE 100 27 695 A 1

Ser Ala Ile Thr Gln Tyr Gly Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 15 Ala Lys Asn Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 20 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 25 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 30 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 35 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 40 Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 45 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 50 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ser
 210 215 220
 55 Phe Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

55

<210> 21

60 <211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

65 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

<400> 21
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Asn Leu Gly Gln Pro Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Leu Pro Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
 210 215 220
 Arg Pro Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 22
 <211> 240
 5 <212> FRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 _antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

15 <400> 22
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 25 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 30 Ser Thr Ile Ser Asn Leu Gly Gln Leu Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 35 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 40 85 90 95
 45 Ala Lys Leu Pro Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 50 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 55 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

60

65

165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Phe Leu Glr Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
210 215 220

Arg Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

<210> 23
<211> 240
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

<400> 23
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Asp Pro Met Gly Gln Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	35	40	45	5
Ser Ala Ile Thr Asn Thr Gly Gln Trp Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val	50	55	60	10
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	65	70	75	15
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Trp Tyr Cys	85	90	95	20
Ala Lys Ala Gly Gln Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	100	105	110	25
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	115	120	125	30
Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser	130	135	140	35
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser	145	150	155	40
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro	165	170	175	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser	180	185	190	50
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	195	200	205	55
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr	210	215	220	60
Arg Gly Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	225	230	235	65
<210> 25				
<211> 240				
<212> PRT				

<213> Künstliche Sequenz

5 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
10 MUC1-Konformationsepitop

<400> 25

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
15 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
25 Ser Thr Ile Gln Ser Val Gly Thr Tyr Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
30 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
35 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Arg His Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
40 100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
45 115 120 125
Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140
50 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160
55 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
60 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr

210

215

220

Arg Gly Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

5

10

15

<210> 26

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

20

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

25

<400> 26

30

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

35

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

40

Ser Thr Ile Pro Ala Thr Gly Gln Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

45

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

50

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

55

Ala Lys Thr Ala Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

60

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

65

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
 210 215 220

Arg Gln Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

30

<210> 27
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

40

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

45

<400> 27
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Thr Gly Lys Val Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

65

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Lys Met Thr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
 210 215 220
 Arg Gln Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 28

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

<400> 28

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

DE 100 27 695 A 1

1	5	10	15
5	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	20	25 30
10	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	35	40 45
15	Ser Ala Ile Glu Ala Gly Gly Gly Glu Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val	50	55 60
20	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	65	70 75 80
25	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90 95
30	Ala Lys Ala Thr Thr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	100	105 110
35	Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	115	120 125
40	Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser	130	135 140
45	Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser	145	150 155 160
50	Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro	165	170 175
55	Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser	180	185 190
60	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	195	200 205
65	Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr	210	215 220
	Arg Pro Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	225	230 235 240

<210> 29

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

<400> 29

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Arg Pro Gln Gly His Pro Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Gly Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Arg Pro Pro Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro

165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

180 185 190

DE 100 27 695 A 1

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

5 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg
 210 215 220

10 Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

15

20

<210> 30
 <211> 240
 <212> PRT
 25 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

35 <400> 30
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

40 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

45 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Arg Pro Pro Gly Gln Thr Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

55 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

60 Ala Lys Thr Ala Ser Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

65 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Leu
 210 215 220

Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 31

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

<400> 31

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gln Ile Gln Glu Asn Gly Val Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val

	50		55		60
5	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr				
	65		70		75 80
10	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys				
		85		90	95
15	Ala Lys Glu Arg Leu Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val				
		100		105	110
20	Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly				
		115		120	125
25	Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser				
		130		135	140
30	Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser				
		145		150	155 160
35	Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro				
		165		170	175
40	Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser				
		180		185	190
45	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser				
		195		200	205
50	Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Gly				
		210		215	220
55	Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg				
		225		230	235 240

50

55

60

65

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepitop

<400> 32

Cys Glu Tyr Tyr Asp Val Pro Met Ala Arg Cys

1

5

10

5

10

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

15

<220>

20

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepitop

25

<400> 33

Cys Asp Tyr Pro Ser Arg Leu Ile Asp Leu Cys

1

5

10

30

<210> 34

35

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

40

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepitop

45

<400> 34

Cys Gly Leu Ala Cys Glu Arg Pro Cys Gly Trp Val Cys

1

5

10

50

55

<210> 35

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

60

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

65

MUC1-Konformationsepitop

5 <400> 35

Cys Leu Gly Gly Cys Glu Arg Pro Cys Met Tyr Ser Cys

1 5 10

10

<210> 36

15 <211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

20

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

25

MUC1-Konformationsepitop

<400> 36

Cys Arg Gly Arg Cys Gly Glu Trp Cys Ser Arg Pro Cys

30

1 5 10

35

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

40

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

45

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepitop

50

<400> 37

Cys Arg Gly Arg Cys Asp Gln Arg Cys Ser Arg Pro Cys

1 5 10

55

<210> 38

<211> 13

60

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

65

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepitop

<400> 38

Cys Pro Ala Arg Cys Gly Val Pro Cys Ala Met Gly Cys

1

5

10

5

10

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

15

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepitop

20

25

<400> 39

Cys Ile Pro His Arg His Asp Gly Cys

1

5

30

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

35

40

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepitop

45

<400> 40

Cys Gln Pro His Arg Tyr Asp Lys Ser Leu Pro Cys

1

5

10

50

55

<210> 41

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

60

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

65

MUC1-Konformationsepitop

5

<400> 41

Cys Thr Thr Arg Leu Leu Asn Glu Asp Gly Ser Cys

1

5

10

10

<210> 42

15

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

20

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

25

MUC1-Konformationsepitop

<400> 42

Leu His Gly Pro Leu Trp Asp

30

1

5

35

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

40

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

45

MUC1-Konformationsepitop

<400> 43

Leu His Gly Pro Leu Gly Met

50

1

5

55

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

60

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

65

MUC1-Konformationsepitop

<400> 44

Leu His Gly Pro Leu Trp Glu

1

5

5

10

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

15

20

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepitop

25

<400> 45

Leu His Gly Pro Leu Trp Asp Gly Ala Ala Gly Ala Glu Thr Val Glu

1

5

10

15

30

Ser

35

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

40

45

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepitop

50

<400> 46

Leu His Gly Pro Leu Gly Met Gly Pro Leu Gly Pro Lys Leu Leu Lys

1

5

10

15

55

Val

60

<210> 47

<211> 17

65

<212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz
 5
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen das
 10 MUC1-Konformationsepitop
 <400> 47
 15 Leu His Gly Pro Leu Trp Glu Gly Pro Leu Gly Pro Lys Leu Leu Lys
 1 5 10 15
 Val
 20
 <210> 48
 <211> 240
 <212> PRT
 30 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 35 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF
 <400> 48
 40 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 45 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 50 35 40 45
 Ser Met Ile Asp Gly Ser Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 55 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 60 85 90 95
 Ala Lys Ser Asp Leu Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 65 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220

Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

<210> 49

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 49

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ala Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 5
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 10
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 15
 Ala Lys Ser Asp Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 20
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 25
 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 30
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 35
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 40
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 45
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 50
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr
 210 215 220
 55
 Gly Gly Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

55

<210> 50
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

65

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 50

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Thr Ile Ser Ala Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Lys Ser Ser Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115

120

125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130

135

140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145

150

155

160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165

170

175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

180

185

190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195

200

205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser

210

215

220

Ser Ala Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

225

230

235

240

<210> 51
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

 <400> 51
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Ala Gln Gly Leu Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Arg Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Lys
 210 215 220
 Leu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 52
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 52
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Thr Glu Leu Gly Arg Ser Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Pro Trp Pro His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 5
 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 10
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 15
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 20
 Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 25
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala
 210 215 220
 30
 Arg Arg Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240
 35
 40
 <210> 53
 <211> 240
 45 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF
 <400> 53
 55 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 60 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 65 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Lys Ile Ser Glu Leu Gly Arg Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Ile Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Met
 210 215 220

Arg Met Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 54

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

5 <400> 54
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 15 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 20 Ser Ala Ile Gln Trp Ser Gly Glu Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 25 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 30 Ala Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 35 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 40 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 45 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 50 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 55 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 60 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg
 210 215 220
 65 His Thr Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 55

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 55

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Gln Trp Ser Gly Glu Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

5 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

10 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg
 210 215 220

15 His Thr Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

20

25 <210> 56
 <211> 240
 <212> PRT
 30 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF
 <400> 56
 40 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 45 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 50 35 40 45
 Ser Gly Ile Gln Phe Ser Gly Gln Gly Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 55 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 60 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 65 Ala Lys Thr Leu Ser Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

5

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

10

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

15

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

20

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

25

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr
210 215 220

30

Arg Gln Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

35

40

<210> 57

<211> 240

45

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

50

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 57

55

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

60

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

65

Ser Ser Ile Arg Pro Leu Gly Ser Ala Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 15 Ala Lys Ser Asn Met Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 20 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 25 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 30 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 35 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 40 Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 45 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 50 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Thr
 210 215 220
 Arg Pro Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

55

<210> 58

60 <211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

65

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 58

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asp Ile Ser Glu Gln Gly Ala Arg Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Ser Thr Pro Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Asn
 210 215 220

Asn Lys Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 59
 <211> 230 -
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF
 <400> 59
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 25 35 40 45
 Ser Gln Ile Thr Gly Leu Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 30 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Glu Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Gln Gln Arg Gln Gln Arg Pro Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

<210> 60

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 60

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Asn Ile Thr Gln Met Gly Met Thr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Glu Gln Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

5 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

10 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

15 Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

20 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

25 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg
 210 215 220

Thr His Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

30

35

<210> 61
 <211> 240
 40 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

45 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

50 <400> 61
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

55 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

60 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

65 Ser Ala Ile Ser Gln Thr Gly Thr Arg Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Ser Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Thr
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Thr
 210 215 220

Thr His Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 62

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 62

1 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 10 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 15 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 20 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 25 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 30 Ala Arg Gln Val Lys Ser Trp Thr Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 35 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 40 Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
 45 Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Arg Gly Asp Ser Leu Arg Ser
 50 Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
 55 Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 60 Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 65 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser
 70 Gly Asn His Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 75

<210> 63

<211> 242

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 63

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Gly Arg Arg Lys Gln Asp Lys Ser Thr Arg Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115

120

125

Ser Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val

130

135

140

Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Ser Leu

145

150

155

160

Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

165

170

175

Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp

180

185

190

Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr
 195 200 205
 5 Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp
 210 215 220
 10 Ser Ser Gly Ser Ser Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 225 230 235 240
 15 Leu Gly
 20
 <210> 64
 <211> 239
 <212> PRT
 25 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF
 <400> 64
 35 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 40 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 45 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 55 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 60 Ala Arg Gly Arg Arg Lys Gln Asp Lys Ser Thr Arg Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 65 Thr Leu Val Thr Val Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 115 120 125

Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu
 130 135 140

Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr
 145 150 155 160

Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val
 165 170 175

Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 180 185 190

Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
 195 200 205

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly
 210 215 220

Ser Ser Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230 235

<210> 65

<211> 236

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 65

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

5 Ala Arg Asp Pro Phe His Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

10 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala
 115 120 125

15 Leu Ser Ser Glu Leu Ile Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly
 130 135 140

20 Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr
 145 150 155 160

Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
 165 170 175

25 Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 180 185 190

30 Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala
 195 200 205

35 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Thr
 210 215 220

40 Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230 235

45 <210> 66
 <211> 243
 <212> PRT

50 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 55 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 66

60 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

65 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	
	35						40					45				
Ile	Gly	Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Pro	Asn	Tyr	Ser	Pro	Ser	Leu	5
	50					55					60					
Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	10
	65				70				75					80		
Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	15
			85						90					95		
Ala	Arg	Gln	Asp	Met	Thr	Gln	Gln	Thr	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	20
			100					105					110			
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	25
		115					120					125				
Gly	Ser	Ala	Leu	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	30
	130					135					140					
Thr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	35
145					150					155					160	
Ile	Gly	Ser	Asn	Tyr	Val	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	40
			165					170						175		
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	45
		180						185					190			
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	50
		195					200					205				
Ser	Gly	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	55
	210					215					220					
Asp	Asp	Ser	Leu	Arg	Asn	Leu	Val	Phe	Gly	Glu	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	60
225				230						235				240		
Val	Leu	Gly														65

<210> 67

<211> 242

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

5 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 67

10 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

15 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

20 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60

25 Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

30 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

35 Ala Arg Gln Asp Met Thr Gln Gln Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

40 Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Ser Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
130 135 140

45 Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
145 150 155 160

50 Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
165 170 175

55 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
180 185 190

60 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
195 200 205

65 Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
210 215 220

Asp Asp Ser Leu Arg Asn Leu Val Phe Gly Glu Gly Thr Lys Leu Thr
 225 230 235 240

Val Leu

<210> 68

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 68

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Asp Lys Gly Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala
 115 120 125

Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
 130 135 140

Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser
 145 150 155 160

Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 165 170 175

Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 180 185 190

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 195 200 205

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 210 215 220

Leu Arg Ser Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230 235 240

25

30 <210> 69
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

35
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

40
 <400> 69
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 45 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 50 20 25 30
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 55 35 40 45
 Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 60 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 65 85 90 95

Ala Arg Pro Ser Ser Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Leu
115 120 125

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
130 135 140

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
145 150 155 160

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
165 170 175

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
180 185 190

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
195 200 205

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
210 215 220

Arg Ser Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
225 230 235

<210> 70

<211> 244

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

	Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu	50	55	60	
5	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Xaa Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser	65	70	75	80
10	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Xaa Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95	
15	Ala Arg Pro Ser His His Ala Gly Thr His Thr Trp Gly Gln Gly Thr	100	105	110	
20	Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	115	120	125	
25	Gly Gly Ser Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser	130	135	140	
30	Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser	145	150	155	160
35	Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr	165	170	175	
40	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala	180	185	190	
45	Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala	195	200	205	
50	Thr Val Leu Gly	210	215	220	
55	Trp Asp Asp Ser Leu Arg Ala Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu	225	230	235	240

55

```

60  <210> 71
    <211> 241
    <212> PRT
    <213> Künstliche Sequenz

```

65 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 71

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Lys Gly Leu Asn Phe Gly Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 115 120 125

Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 130 135 140

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly
 145 150 155 160

Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 165 170 175

Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 180 185 190

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 195 200 205

Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
 210 215 220

Ser Leu Arg Ser Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 225 230 235 240

Gly

5

<210> 72

10

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

15

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

20

<400> 72

Cys Leu Arg Glu Gly His Phe Ala Ser Phe Cys

25

1

5

10

30

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

35

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

40

<400> 73

Cys Gly Met Leu Thr Pro Ala Trp Ile Lys Cys

45

1

5

10

50

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

55

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

60

<400> 74

Cys Glu Thr Phe Ser Asn Leu Ala Phe Leu Cys

65

1

5

10

<210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 75
Cys Glu Gly Pro Glu Ile Pro Ala Phe Val Cys
1 5 10

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 76
Cys Glu Ser Met Val Glu Pro Ala Trp Val Cys
1 5 10

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 77
Cys Thr Asn Asp Ile Met Pro Pro Trp Val Cys
1 5 10

<210> 78

<211> 11.
 <212> PRT
 5 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

 <400> 78
 15 Cys Asp Gly Leu Leu Leu Pro Ile Trp Ala Cys
 1 5 10

 20
 <210> 79
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

 <400> 79
 35 Cys Ala Gly Glu Phe Val Pro Val Trp Ala Cys
 1 5 10

 40
 <210> 80
 <211> 11
 45 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

 <400> 80
 55 Cys Asp Leu Gly Leu Lys Pro Ala Trp Leu Cys
 1 5 10

 60
 <210> 81
 <211> 13
 65 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

5

<400> 81

Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Val Pro Gln Cys

1

5

10

10

<210> 82

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

15

20

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

25

<400> 82

Cys Asp Ala Gly Cys Asn Phe Phe Cys Pro Trp Arg Cys

1

5

10

30

35

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

40

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

45

<400> 83

Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys

1

5

10

50

55

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

60

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

65

Mimikry-Peptide gegen TF

5 <400> 84
 Val Trp Trp Trp Gln Trp Ser
 1 5

10

 <210> 85
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

20 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

25 <400> 85
 Met Trp Arg Pro Phe Trp Leu
 1 5

30

 <210> 86
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

40 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

45 <400> 86
 Pro Pro Trp Val Xaa His Leu
 1 5

50

 <210> 87
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

65 <400> 87

Leu Ile Pro Gln Trp Ile Val

1

5

5

<210> 88

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

15

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

20

<400> 88

Cys Thr Pro Ala Asp Met Ser Gly Cys

1

5

25

<210> 89

30

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

35

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

40

<400> 89

Cys Thr Pro Ala Asp Met Ser Gly Cys

1

5

45

<210> 90

50

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

55

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

60

<400> 90

Cys Pro Ser Val Trp Met Leu Asp Leu Gly Pro Cys

1

5

10

65

<210> 91
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

 15 <400> 91
 Cys His Gly Gly Leu Thr Pro Leu Cys
 1 5

 20

 <210> 92
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 30 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

 35 <400> 92
 Cys Gly Pro Met Met Leu Trp His Trp
 1 5

 40

 <210> 93
 45 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 50 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

 55 <400> 93
 Cys Thr Arg His Ile His Trp Gly Asn Ala His Trp
 1 5 10

 60

 65 <210> 94

<211> 9	
<212> PRT	
<213> Künstliche Sequenz	5
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Mimikry-Peptide gegen TF	10
<400> 94	
Cys Thr Pro Ala Asp Met Ser Gly Trp	15
1 5	
	20
<210> 95	
<211> 11	
<212> PRT	25
<213> Künstliche Sequenz	
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Mimikry-Peptide gegen TF	30
<400> 95	
Cys Phe Arg Gly Gly Pro Trp Trp Ser Leu Cys	35
1 5 10	
	40
<210> 96	
<211> 11	
<212> PRT	45
<213> Künstliche Sequenz	
<220>	
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Mimikry-Peptide gegen TF	50
<400> 96	
Cys Ala Val Arg Thr Trp Val Ile Ser Glu Cys	55
1 5 10	

Patentansprüche

1. Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene, gekennzeichnet durch

- a. eine DNA, welche diejenige Region eines antiidiotypischen Antikörpers (Ab2), eines antiidiotypischen Antikörperfragmentes oder eines anderen Peptides kodiert, die die Bindungsstelle eines Antikörpers (Ab1) oder eines das Antigen bindende Molekül spezifisch bindet und das ursprüngliche Antigen immunologisch imitiert, wobei das Epitop ganz oder teilweise konformationsabhängig ist und eine immunogene Struktur aufweist, welche nicht durch eine einfache Aufeinanderfolge von Aminosäuren der Primärsequenz des Antigens sondern

durch eine bestimmte räumliche Konformation von Aminosäuren definiert ist, und die DNA entweder in Form nackter DNA, linear oder zirkulär, und/oder mit Hilfe eines viralen Vektors mit oder ohne Adjuvantien angewendet wird, oder

b. durch einen Antikörper, ein Antikörperfragment oder ein Peptid, die das konformationsabhängige Antigen immunologisch imitieren, oder

c. durch eine Kombination der Stoffe aus a und b.

2. Vakzine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die immunogenen Strukturen durch eine bestimmte räumliche Konformation von Aminosäuren definiert sind, die beispielsweise durch die Interaktion von Aminosäuren zustande kommen, welche in der Primärsequenz des Antigens nicht benachbart sind, oder durch Ausbildung einer Sekundär- oder höheren Strukturordnung aufgrund einer Interaktion von Aminosäuren aus Proteinen eines Proteinkomplexes oder durch die Modifikation der Primärstrukturen, beispielsweise durch Glykosylierung oder Phosphorylierung, bedingt sind.

3. Vakzine gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, gekennzeichnet durch a. eine DNA, welche diejenige Region eines antiidiotypischen Antikörpers (Ab2), eines antiidiotypischen Antikörperfragmentes oder eines anderen Peptides kodiert, die die Bindungsstelle eines Antikörpers (Ab1) oder eines das Antigen bindende Molekül spezifisch bindet und das ursprüngliche Antigen immunologisch imitiert, wobei es sich bei dem Antigen um Substanzen handelt, deren relevanten Epitope zwar keine Protein- oder Peptidepitope sind, jedoch immunogene Strukturen aufweisen und die DNA entweder in Form nackter DNA, linear oder zirkulär, und/oder mit Hilfe eines viralen Vektors mit oder ohne Adjuvantien angewendet wird, oder b. durch einen Antikörper, ein Antikörperfragment oder ein Peptid, die das Antigen, das kein oder nicht ausschließlich ein Protein oder Peptid ist, immunologisch imitieren, oder c. durch eine Kombination der Stoffe aus a und b.

4. Vakzine nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß immunogene Strukturen der relevanten Epitope vorzugsweise Glykostrukturen, kombinierte Kohlenhydrat-Proteinepitope, Lipide, Glykolipide oder synthetische Strukturen darstellen.

5. Vakzine nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Peptide linear oder zirkulär, beispielsweise durch Einfügung von Cysteinen an geeigneten Stellen, vorliegen.

6. Verwendung einer Vakzine nach Anspruch 1 bis 5 zur Immunisierung mittels DNA und/oder den das Antigen immunologisch imitierenden Antikörpern, Antikörperfragmenten (antiidiotypische Ak) oder Peptiden (Mimikry-Peptide).

7. Verwendung der Vakzine nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch als Vakzine geeignete Formulierungen dieser Proteinstrukturen entweder durch Gabe der sie kodierenden DNA gemäß 1a oder 3a, oder durch Gabe der Strukturen alleine, wie Peptide, inverse Peptide oder retroinverse Peptide, in Form einer chemischen Kopplung an Proteine, wie Keyhole limpet hemocyanin (KLH), in Form von Bakteriophagen als Fusionsproteine mit Phagenhüllproteinen auf deren Oberfläche, in Form eines Fusionsproteins auf der Oberfläche anderer Viren oder attenuierter biologischer Träger oder durch Beladung dendritischer Zellen nach an sich bekannten Verfahren, jeweils gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Adjuvantien oder immunstimulatorischen Molekülen wie Cytokinen, die auch in Form einer sie kodierenden DNA verabreicht werden können.

8. Verwendung der Vakzine nach Anspruch 6 und 7, gekennzeichnet durch eine Kombination der DNA und der Protein-Strukturen in einer geeigneten Formulierung.

9. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 1, 2, 5, 6, 7 oder 8 gegen tumorassoziierte konformationsabhängige Antigene.

10. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 3 bis 8 gegen tumorassoziierte Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind.

11. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 1, 2, 5, 6, 7 oder 8 gegen konformationsabhängige Antigene von Erregern infektiöser Erkrankungen, wie Prionen, Viren, Bakterien, Parasiten.

12. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 3 bis 8 gegen Antigene von Erregern infektiöser Erkrankungen, wie Prionen, Viren, Bakterien, Parasiten, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind.

13. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 1 bis 8 gegen weitere infektiöse oder nichtinfektiöse Erkrankungen auf dem medizinischen und veterinärmedizinischen Gebiet.

14. Verfahren zur Herstellung einer Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 oder 5 auf der Basis immunologisch imitierender Strukturen in Form antiidiotypischer Antikörper, antiidiotypischer Antikörperfragmente oder Mimikry-Peptide oder daraus resultierender DNA-Sequenzen, dadurch gekennzeichnet, daß man:

a. mit der Hybridomtechnik monoklonale Antikörper (Ab1) gegen konformationsabhängige Antigene nach Anspruch 1 und antiidiotypische Antikörper (Ab2 vom Typ b), die das Antigen nach Anspruch 1 oder 2 immunologisch imitieren,

b. aus genomischen, Hybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik rekombinante Antikörperfragmente (Ab1) gegen konformationsabhängige Antigene oder mit Hilfe idiotypischer Antikörper oder Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, rekombinante antiidiotypische Antikörperfragmente (Ab2), die das Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren,

c. aus genomischen, Hybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen (z. B. Rezeptoren), die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, rekombinante Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren.

- d. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe idiotypischer Antikörper oder Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, lineare oder zirkuläre Peptide, die die antigen-bindende Regionen der konformationsspezifischen Antikörper (Ab1) nach Anspruch 1 binden und somit das Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren. 5
- e. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen (z. B. Rezeptoren), die das Zielantigen spezifisch erkennen, lineare oder zirkuläre Peptide, die die antigen-bindende Regionen der konformationsspezifischen Antikörper (Ab1) nach Anspruch 1 binden und somit das Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren. 10
- herstellt bzw. selektioniert und eine den Antikörpern oder Peptiden nach a-e oder geeigneten Teilpeptiden oder abgeleiteten Peptiden, beispielsweise durch Zirkularisierung, Mutationen, in Form inverser oder retroinverser Peptide, oder repetitiven Konstrukten entsprechende DNA entsprechend des Anspruches 1 nach an sich bekannten Verfahren erzeugt. 15
15. Verfahren zur Herstellung von Vakzinen gegen Antigene gemäß einem der Ansprüche 3, 4 oder 5 auf der Basis immunologisch imitierender Strukturen in Form anti-idiotypischer Antikörperfragmente oder Mimikry-Peptide oder daraus resultierender DNA-Sequenzen, dadurch gekennzeichnet, daß man:
- a. aus genomischen, Hybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik rekombinante Antikörperfragmente (Ab1) gegen Antigene, die primär keine Proteine oder Peptide sind, oder mit Hilfe idiotypischer Antikörper oder Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, rekombinante anti-idiotypische Antikörperfragmente (Ab2), die das Antigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren. 20
- b. aus genomischen, Hybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen, beispielsweise von Lektinen, Rezeptoren, Peptiden, die das Zielantigen spezifisch erkennen, rekombinante Antikörperfragmente, die das Zielantigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren. 25
- c. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik lineare oder zirkuläre Peptide, die die antigen-bindende Regionen der Antikörper (Ab1) gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, nach Anspruch 3 und 4, binden und somit das Antigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren. 30
- d. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen, beispielsweise Lektine, Rezeptoren, Peptide, die das Zielantigen spezifisch erkennen, lineare oder zirkuläre Peptide, die das Zielantigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren. 35
- herstellt bzw. selektioniert und eine den Antikörpern oder Peptiden nach a-d oder geeigneten Teilpeptiden oder abgeleiteten Peptiden, beispielsweise durch Zirkularisierung, Mutationen, in Form inverser oder retroinverser Peptide, oder repetitiven Konstrukten entsprechende DNA entsprechend des Anspruches 3 nach an sich bekannten Verfahren erzeugt. 40
16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß man Vakzinen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 herstellt. 45
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Vakzine gegen das immunodominante Epitop (PDTR) des MUC1 herstellt, dessen für die Immunogenität wichtige Konformation beispielsweise durch die Glykosylierung des Thr im Epitop PDTR herausgebildet wird. 50
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Vakzine gegen die tumorassoziierten Glykostrukturen Core-1 Struktur (GalNAc β 1-3-GalNAc α 1), Tn oder Sialyl-Tn herstellt. 55
19. Humane anti-idiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop mit den Sequenzen Nr. 1 bis 31, sowie davon abgeleitete Proteinsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen. 60
20. DNA Sequenzen, die die Fragmente und davon abgeleitete Proteine bzw. Teilsequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 19 kodieren. 65
21. Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das MUC1-Konformationsepitop mit den Sequenzen Nr. 32 bis 47, sowie davon abgeleitete Peptidsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen.
22. DNA Sequenzen, die die Aminosäuresequenzen und davon abgeleitete Peptide bzw. Teilsequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 21 kodieren.
23. Anti-idiotypische Antikörperfragmente gegen das TF-Antigen mit den Sequenzen Nr. 48 bis 71, sowie davon abgeleitete Proteinsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen.
24. DNA Sequenzen, die die Fragmente und davon abgeleitete Proteine bzw. Teilsequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 23 kodieren.
25. Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop mit den Sequenzen Nr. 71 bis 96, sowie davon abgeleitete Peptidsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen. 70
26. DNA Sequenzen, die die Aminosäuresequenzen und davon abgeleitete Peptide bzw. Teilsequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 25 kodieren. 75

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Abb. 1a: Bindung des mAk A76-A/C7 an
synthetische MUC1-Peptide
verschiedener Länge

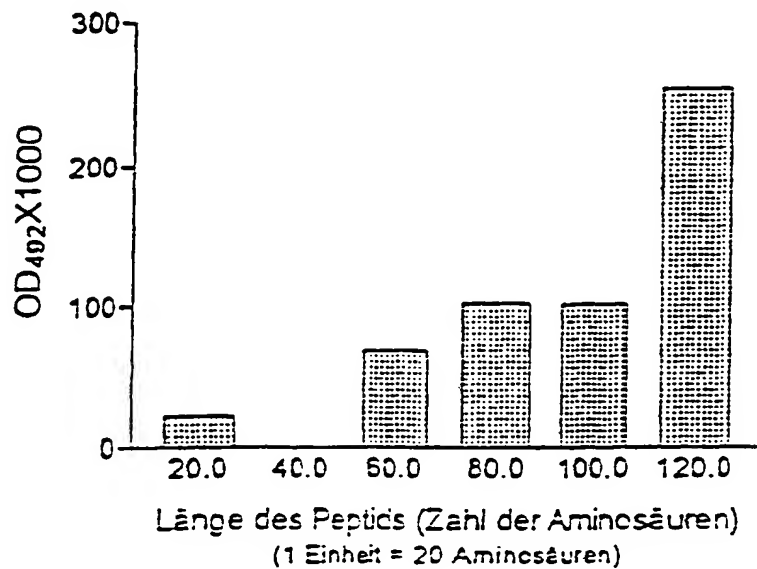


Abb. 1b: Bindung des mAk A76-A/C7 an
das synthetische MUC1-Peptid #585
(30 Aminosäuren)

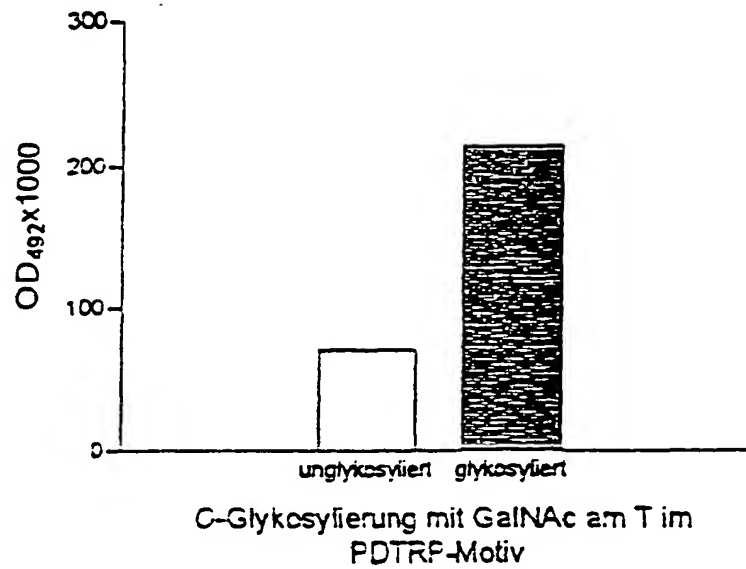


Abb.1c: Inhibition der A76-A/C7 Bindung an das
MUC1-Glykopeptid
durch antiidiotypische scFv-Phagen

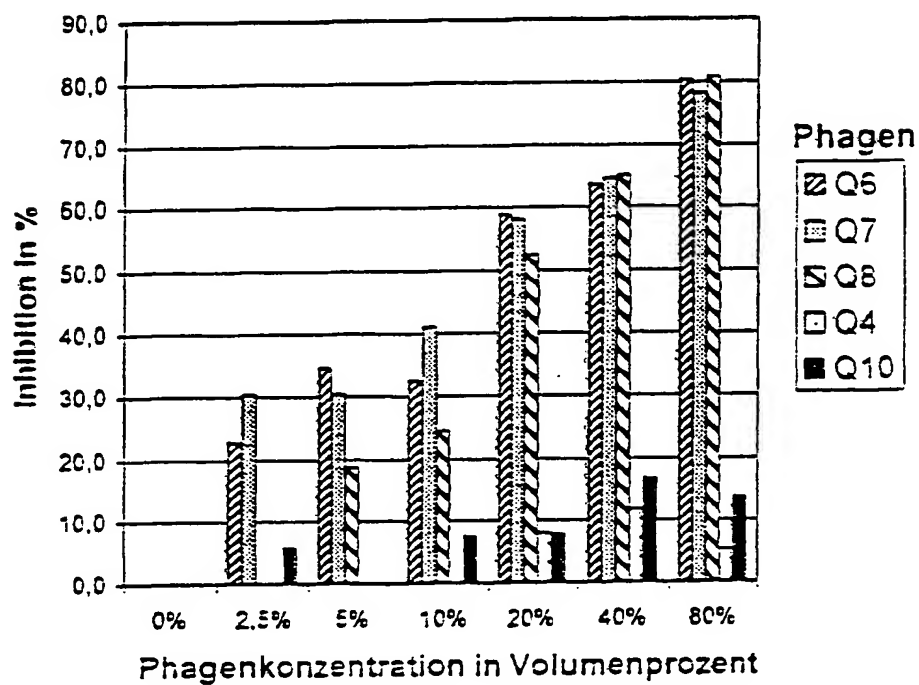
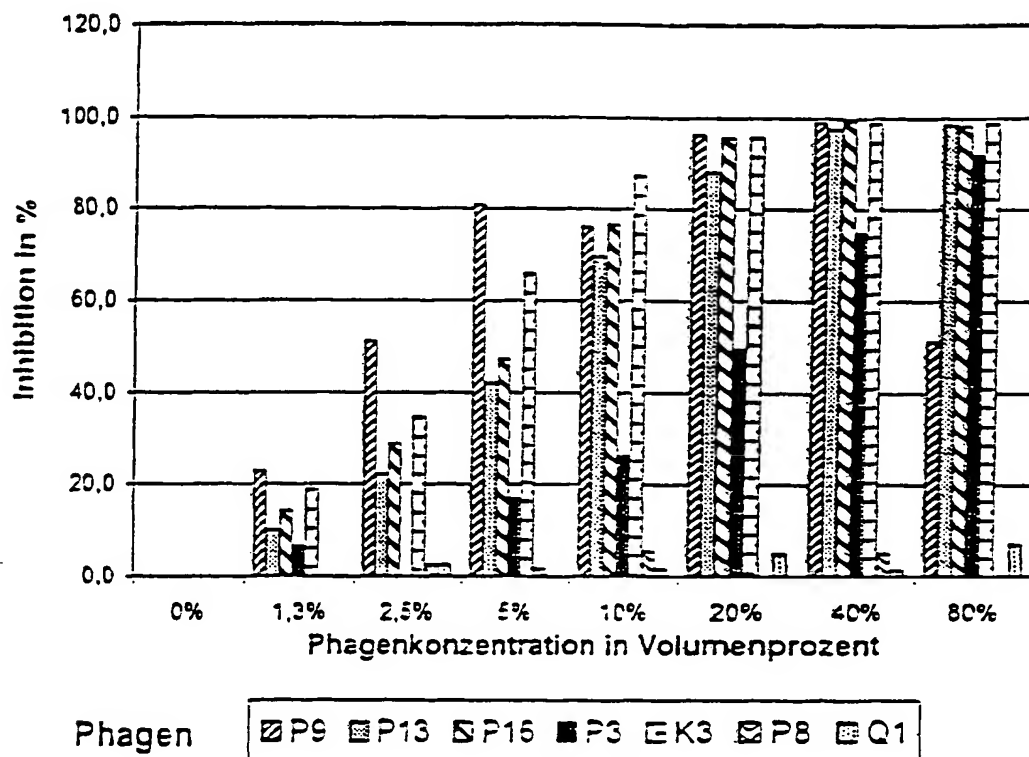


Abb.2 Inhibition der A78-G/A7 Bindung an
Asialoglykophorin durch antiidiotypische
scFv-Phagen



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.